

Michel Leporrier

Petite encyclopédie médicale Hamburger



20^e
édition

Médecine Sciences
Publications

Lavoisier

Tsunami

**Petite encyclopédie
médicale** Hamburger

Tsunami

CHEZ LE MÊME ÉDITEUR

- Traité de médecine, par P. GODEAU, S. HERSON, J.-Ch. PIETTE
Principes de médecine interne, par T.R. HARRISON
Traité de nutrition clinique de l'adulte, par A. BASDEVANT, M. LAVILLE,
E. LEREBOURS
Traité d'endocrinologie, par Ph. CHANSON, J. YOUNG
Traité de diabétologie, par A. GRIMALDI
Traité des maladies et syndromes systémiques, par L. GUILLEVIN,
O. MEYER, J. SIBILIA
Traité de thérapeutique rhumatologique, par Th. BARDIN, Ph. ORCEL
Traité de pneumologie, par M. AUBIER, B. CRESTANI, M. FOURNIER, H. MAL
Traité de santé publique, par F. BOURDILLON, G. BRÜCKER, D. TABUTEAU
Médecine tropicale, par M. GENTILINI et coll.
Toxicologie clinique, par C. BISMUTH, F. BAUD, F. CONSO, S. DALLY, J.-P. FRÉ-
JAVILLE, R. GARNIER, A. JAEGER
Guide du bon usage du médicament, par G. BOUVENOT, Ch. CAULIN
Guide des examens de laboratoire, par P. KAMOUN, J.-P. FRÉJAVILLE
Le Flammarion médical, par M. LEPORRIER
Dictionnaire français-anglais/anglais-français des termes médicaux et
biologiques, et des médicaments, par G.S. HILL
L'anglais médical : *spoken and written medical english*, par C. COUDÉ,
X.-F. COUDÉ
Guide de conversation médicale, français-anglais-allemand, par C. COUDÉ,
X.-F. COUDÉ, K. KASSMANN

Petite **encyclopédie** **médicale** Hamburger

Guide de pratique médicale

Michel Leporrier

20^e édition

Médecine Sciences
Publications

<http://www.medecine.lavoisier.fr>

AVERTISSEMENT

La médecine est une science en mouvement permanent. À mesure que les nouvelles découvertes et l'approfondissement de l'expérience clinique élargissent le champ du savoir, la thérapeutique et les traitements médicamenteux doivent évoluer. Les auteurs et l'éditeur de ce travail ont exploité des sources qu'ils jugent dignes de foi, dans leur volonté de fournir des informations exhaustives et, si possible, en accord avec les connaissances reconnues au moment de la publication. Toutefois, compte tenu de l'éventualité d'une erreur humaine et du progrès des connaissances dans le domaine médical, ni les auteurs, ni l'éditeur, ni aucune autre personne physique ou morale ayant participé à la préparation de ce livre ne peuvent garantir que les informations publiées ici sont en tout point exactes ou complètes. Nous encourageons nos lecteurs à vérifier, auprès d'autres sources, les informations imprimées dans ces pages.

Première édition, 1944

Entre 1944 et 1957, dix éditions ont été réalisées

11^e édition, 1959

12^e édition, 1963

13^e édition, 1968

14^e édition, 1972

15^e édition, 1977

16^e édition, 1981

17^e édition, 1987

18^e édition, 1993

19^e édition, 2001

20^e édition, 2011

Direction éditoriale : Emmanuel Leclerc

Édition : Agnès Aubert

Couverture : Isabelle Godenèche

Fabrication : Estelle Perez

Composition : Nord Compo, Villeneuve-d'Ascq

Impression et reliure : La Tipografica Varese

ISBN : 978-2-257-20422-6

© 2011, Lavoisier S.A.S.

11, rue Lavoisier

75008 Paris

PRÉFACE À LA 20^e ÉDITION

La *Petite Encyclopédie médicale Hamburger* atteint, avec cette vingtième édition, sa soixante-septième année. Peu d'ouvrages médicaux parviennent à cet âge respectable, traditionnellement celui de la retraite dans nos professions médicales. Lorsqu'en 1944, Jean Hamburger, sur la pression amicale d'un ami éditeur, accepta de publier sous le nom de *Petite Encyclopédie médicale* le carnet de notes que, comme nombre de jeunes médecins, il s'était confectionné pour sa pratique quotidienne, il ne se doutait probablement pas que l'ouvrage jouirait d'une telle longévité. Et d'expliquer dans la préface d'une des éditions successives, alors qu'il consacrait l'essentiel de son temps à construire la néphrologie et la transplantation naissantes, qu'à l'image d'une cellule vieillissante, l'ouvrage devait mourir ou se renouveler. Ce livre d'un seul homme devint alors celui d'une équipe, et il me fit l'honneur et l'amitié de m'en confier les rênes. Jeune Chef de clinique, je tremblais de ne pouvoir accomplir cette tâche sans risque de faillir à l'esprit et à la lettre de l'entreprise. Cela était sans compter avec les collaborateurs de l'ouvrage, en majorité disciples ou élèves de Jean Hamburger. Par leur fidélité et leur dévouement, ils ont fait vivre la *Petite Encyclopédie médicale* au fil des éditions successives en lui conservant ses caractères essentiels de concision et de pragmatisme. Je tiens ici à les en remercier. Ma gratitude s'adresse aussi à l'équipe éditoriale des éditions Lavoisier, notamment Agnès Aubert pour son inestimable travail de relecture et de mise en forme pour cette 20^e édition.

« Il n'est rien de tel que d'avoir publié un livre pour s'apercevoir de tout ce qui lui manque » notait avec justesse René Leriche. Lors de chaque édition, et celle-ci n'y déroge pas, nous avons éprouvé ce sentiment. Les innovations sont présentes si rapidement aujourd'hui sur nos écrans de télévisions et d'ordinateurs qu'un ouvrage imprimé peut ne pas faire écho à l'actualité la plus immédiate. Nous pensons que ce défaut apparent est en réalité un atout. À l'image d'un outil de précision, plus pointues sont les informations, plus grand est le risque de les voir s'émousser vite. Le temps, les médecins le savent bien, est un bon examen complémentaire. C'est donc délibérément que ce livre fait davantage état des connaissances et pratiques médicales éprouvées que de celles en apparence trépidantes mais peu sûres.

Les éditions successives, à l'image d'un album de famille, nous rappellent comment une prodigieuse accumulation d'audaces a doté la médecine d'une puissance inespérée : l'avènement de la réanimation, des transplantations et de la cellulothérapie, la maîtrise de la procréation, l'inventaire du génome, l'inflexion du caractère irrémédiable des cancers ont marqué les dernières décennies. Parallèlement s'est dévoilée sa fragilité, dont témoignent les aléas imprévisibles de ces

conquêtes, l'émergence de virus inconnus et de nouvelles pandémies, le vieillissement et son cortège de difficultés individuelles et sociétales.

Il reste néanmoins un aspect invariant dont la médecine ne peut s'affranchir : la réalité du quotidien reste la part essentielle de notre métier. La diversité des domaines que les médecins doivent aujourd'hui maîtriser est un objectif de plus en plus déraisonnable s'il n'est assorti d'une réflexion sur les rapports entre connaissance et compétence et sur les moyens de les mettre en acte. Il est crucial de pouvoir s'appuyer sur une information synthétique facilement accessible et utilisable. C'est pour cet objectif ambitieux que fut conçue la *Petite Encyclopédie médicale*. Nous sommes sensibles aux témoignages de nombreux confrères qui nous confortent dans l'idée qu'elle a su y parvenir.

Michel LEPORRIER

Tsunami

PRÉFACE À LA 1^{re} ÉDITION

Il peut sembler paradoxal de vouloir enfermer dans un guide de cette dimension tous les renseignements dont a besoin le médecin pour établir ses diagnostics et ses traitements. En réalité, malgré la complexité croissante de la pathologie, le nombre de faits médicaux précis et indiscutables reste encore assez limité pour autoriser une tentative de ce genre.

L'écueil était cependant de faire une œuvre trop élémentaire ou un catalogue trop confus : nous nous sommes efforcés d'éviter l'un et l'autre.

Nous voulons que ce guide soit celui du médecin déjà instruit. Que peut-il chercher ? Sûrement pas les signes ou le traitement des bronchites ou d'une dyspepsie banale : chaque praticien a là-dessus ses idées personnelles et n'a besoin d'aucun autre avis. S'il peut avoir à consulter les livres, c'est qu'il pense à une affection rare et peu banale ou qu'il veut se documenter sur une thérapeutique toute récente. L'ouvrage doit donc être complet aussi bien sur la maladie de Gaucher, la septicémie à funduliforme, la technique de la réaction de Henry ou les indications d'emploi de l'acide iodo-quinoléine-sulfonique, que sur des renseignements plus ordinaires.

Bref, il y a de gros livres où l'on ne trouve jamais rien de ce qu'on cherche : nous souhaitons que ce guide soit un petit livre où l'on trouve souvent la précision recherchée.

Le second écueil, dans ces conditions, était que l'ouvrage pût manquer de clarté.

Il lui fallait le relief propre à mettre en lumière les maladies importantes et les traitements spécifiques, pour laisser dans l'ombre les maladies rares et les médications accessoires. Ce relief, c'est avant tout à des artifices typographiques que nous l'avons demandé. L'usage dira si nous avons réussi et nous serions très heureux pour les éditions qui suivront, si nos lecteurs voulaient bien nous signaler toutes les améliorations que le commerce de ce guide leur aura suggérées.

Jean HAMBURGER

Tsunami

COORDINATEUR DE L'OUVRAGE

M. LEPORRIER, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service d'Hématologie clinique, Hôpital Côte-de-Nacre, Caen.

LISTE DES COLLABORATEURS

- L. ARRIVÉ, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Radiologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris
- D. BARDOU, Praticien hospitalier, service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Esquirol, Saint-Maurice
- F. BAUD, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Réanimation médicale et toxicologique, Hôpital Lariboisière, Paris
- Ph. BEAUFILS, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, ancien Chef de service de Cardiologie, Hôpital Lariboisière, Paris
- O. BLÉTRY, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, Hôpital Foch, Suresnes
- J.-C. BROUET, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, ancien Chef de service d'Immunologie clinique, Hôpital Saint-Louis, Paris
- I. CAUBARRÈRE, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, ancien Chef de service de Pneumologie, Hôpital Foch, Suresnes
- M. DANIS, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, ancien Chef de service de Parasitologie-Mycologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
- A. DATRY, Maître de Conférence des Universités, Praticien hospitalier, service de Parasitologie-Mycologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
- P. DELAMILLIEURE, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie, Hôpital Côte-de-Nacre, Caen
- P. DI COSTANZO, Ancien Chef de Clinique, Médecin ophtalmologiste, Paris
- S. DOLLFUS, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie, Hôpital Côte-de-Nacre, Caen
- S. ERLINGER, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, ancien Chef de service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy
- D. FOLIO, Diététicienne, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
- F. FREYMUTH, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, ancien Chef du laboratoire de Virologie, Hôpital Côte-de-Nacre, Caen
- R. GARNIER, Maître de Conférence des Universités, Praticien hospitalier, service de Pharmacovigilance, Toxicovigilance et d'Information toxicologique, Hôpital Fernand-Widal, Paris
- D. GERMAIN, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Génétique médicale, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches
- A. GOMPEL, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service d'Endocrinologie gynécologique, Hôpital Hôtel-Dieu, Paris
- A. GRIMALDI, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, ancien Chef de service d'Endocrinologie-nutrition, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
- S. HADDAD-ROCHE, Praticien-attaché, Chirurgien dentiste, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
- T. HANH, Médecin nutritionniste, Paris
- A. KANFER, ancien Praticien hospitalier, service de Néphrologie, Hôpital Tenon, Paris

- L. LAROCHE, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Dermatologie, Hôpital Avicenne, Bobigny
- R. LECLERCQ, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, laboratoire de Microbiologie, Hôpital Côte-de-Nacre, Caen
- N. LEPORRIER, Maître de Conférence des Universités, Praticien hospitalier, département de Génétique médicale, Hôpital Côte-de-Nacre, Caen
- M. LETOURNEUX, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Santé au Travail et Pathologie professionnelle, Hôpital Côte-de-Nacre, Caen
- J. MAHOUDEAU, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, ancien Chef de service d'Endocrinologie, Hôpital Côte-de-Nacre, Caen
- F. PACHY, Chef de clinique assistant, service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Louis-Mourier, Colombes
- B. PLAUD, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service d'Anesthésie-réanimation, Hôpital Henri-Mondor, Créteil
- J.-C. RAMBAUD, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, ancien Chef de service de Gastroentérologie, Hôpital Lariboisière, Paris
- L. SEDEL, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, ancien Chef de service d'Orthopédie, Hôpital Lariboisière, Paris
- P. SÉROG, Médecin nutritionniste, Paris
- A. SERVAIS, Praticien hospitalier, service de Néphrologie-dialyse adultes, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
- H. SZPIRGLAS, ancien Médecin-attaché, service de Stomatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
- P. TRAN BA HUY, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, ancien Chef de service d'Oto-Rhino-Laryngologie, Hôpital Lariboisière, Paris
- A. VABRET, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, laboratoire de Virologie, Hôpital Côte-de-Nacre, Caen
- R. VERDON, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service des Maladies infectieuses, Hôpital Côte-de-Nacre, Caen
- F. VIADER, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Neurologie, Hôpital Côte-de-Nacre, Caen
- M. VIAL, ancien Praticien hospitalier, service de Pédiatrie néonatale, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart
- Ph. VINCENEUX, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, Hôpital Louis-Mourier, Colombes
- M. ZERBIB, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service d'Urologie, Hôpital Cochin, Paris

COMMENT VOUS SERVIR DE CET OUVRAGE ?

Ce livre est organisé en trois parties principales :

I. La première partie traite des médicaments et techniques thérapeutiques

Les entrées apparaissent selon un ordre alphabétique. Dans le cas des médicaments, ils figurent selon leur dénomination commune internationale, complétée chaque fois que possible par le nom de la ou des présentations spécialisées. Si vous ne trouvez pas directement l'entrée recherchée, consultez l'index général dans lequel sont classés tous les noms de médicaments cités dans cet ouvrage, sous leur dénomination commune et les principales dénominations spécialisées.

En annexe, vous trouverez des tableaux consacrés à des situations thérapeutiques particulières : taux sanguins des médicaments faisant l'objet d'un dosage, adaptations de posologie chez l'insuffisant rénal, spécificités des prescriptions chez la femme enceinte, le nouveau-né, réglementation propre aux médicaments à prescription restreinte.

En fin de première partie est inséré un chapitre de diététique, présentant sous forme de tableaux les besoins nutritionnels et vitaminiques quotidiens, la composition des aliments, des laits et produits de complémentation orale. Dans ce chapitre sont détaillées l'alimentation du nourrisson et les principaux régimes utilisés en pratique médicale (diabète, insuffisance rénale, hyperlipoprotéïnémies, etc.).

II. La deuxième partie traite des maladies

Les maladies sont groupées par spécialités d'appareil en trente chapitres. La plupart s'ouvrent sur des recommandations pratiques de conduites diagnostiques à partir d'un symptôme ou d'un signe (par exemple : comment reconnaître la cause d'une fièvre, d'une hématurie, d'une adénopathie, d'une anémie, etc.).

Sous chaque entrée, figure en plus petits caractères un texte apportant une information notamment sur la prévalence, l'étiologie, le pronostic. Les informations essentielles pour la pratique sont déclinées en paragraphes consacrés au diagnostic, aux explorations, au traitement. Si vous ne trouvez pas rapidement l'information recherchée dans un de ces chapitres, consultez l'index général.

III. La troisième partie traite des techniques d'exploration

Elles sont présentées selon les domaines de compétence (microbiologie, virologie, immunologie, hématologie, génétique, imagerie, etc.) ou par appareils (explorations cardiocirculatoires, uronéphrologiques, neurologiques, endocriniennes, etc.). Toutes sont répertoriées dans l'index général. En fin de ce chapitre, figurent divers tableaux précisant

les constantes biologiques du sujet sain, une table de conversion d'unités entre les systèmes standard et le système international, des nomogrammes de croissance staturopondérale et fœtale, de calcul de la surface corporelle.

Tsunami

Une application **Encyclopédie médicale Hamburger** pour iPhone, iPad et iPod touch a été spécifiquement développée à partir de cet ouvrage pour vous permettre de retrouver toutes les informations essentielles à votre pratique quotidienne lors de vos déplacements professionnels.



SOMMAIRE

PREMIÈRE PARTIE

PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

Médications et techniques thérapeutiques (classement alphabétique).....	3
Prescriptions particulières	373
Concentrations thérapeutiques sanguines des médicaments....	373
Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal.....	384
Médicaments et grossesse.....	390
Médicaments à risque au cours de la grossesse	395
Médicaments et allaitement	396
Médicaments utilisables chez le nouveau-né	398
Antibiotiques utilisables chez le nouveau-né	400
Médicaments à prescription restreinte.....	402
Diététique et régimes	405

DEUXIÈME PARTIE

MALADIES ET TRAITEMENTS

Maladies du cœur et des vaisseaux	461
Maladies de l'appareil respiratoire	505
Maladies de l'appareil digestif	539
Maladies du foie, des voies biliaires et du pancréas	627
Hématologie	667
Maladies infectieuses.....	743
Maladies infectieuses autochtones	760
Maladies infectieuses exotiques	798
Parasitoses	813
Parasitoses autochtones.....	813
Parasitoses exotiques.....	824
Mycoses	837
Néphrologie.....	845
Principaux troubles hydroélectrolytiques de l'adulte.....	877
Urologie.....	893
Maladies des glandes endocrines	911
Maladies de la nutrition	941
Génétique médicale.....	965
Maladies systémiques.....	1001
Dermatologie.....	1025
Maladies des os et des articulations	1093

Lésions traumatiques des membres, du tronc et du crâne	1133
Neurologie	1155
Psychiatrie	1217
Intoxications	1267
Réanimation	1327
Gynécologie	1331
Obstétrique	1371
Néonatalogie	1409
Pédiatrie des premiers mois	1451
Oto-rhino-laryngologie	1465
Ophtalmologie	1491
Stomatologie	1513
Maladies professionnelles indemnisables	1539

TROISIÈME PARTIE

EXAMENS DE LABORATOIRE ET TECHNIQUES D'INVESTIGATION CLINIQUE

Examens de laboratoire au cours des maladies bactériennes	1543
Examens de laboratoire en virologie	1567
Examens de laboratoire en immunologie clinique	1587
Examens de laboratoire en hématologie	1601
Examens de laboratoire en parasitologie et mycologie	1621
Explorations cardiocirculatoires	1627
Explorations pneumologiques	1643
Explorations hépatobiliaires	1659
Explorations gastro-entérologiques	1667
Explorations uro-néphrologiques	1679
Explorations endocriniennes	1689
Explorations du métabolisme du cholestérol et des lipoprotéines	1703
Explorations ostéo-articulaires	1707
Explorations neurologiques	1713
Explorations en gynécologie	1721
Explorations en obstétrique	1733
Explorations en ophtalmologie	1741
Explorations en oto-rhino-laryngologie	1745
Explorations en stomatologie	1751
Techniques d'imagerie	1755
Explorations en génétique médicale	1765
Constantes biologiques du sujet sain	1771
Liste des abréviations	1801
Index	1803

PREMIÈRE PARTIE

PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

Tsunami

Tsunami

Médications et techniques thérapeutiques

ABATACEPT

Liste I.

Immunosuppresseur constitué par couplage de la protéine CTLA-4 et d'un fragment Fc d'immunoglobuline humaine. Les propriétés immunosuppressives proviennent de l'effet inhibiteur qu'exerce la molécule CTLA-4 sur les voies de costimulation de la réponse lymphocytaire T déclenchées par l'interaction entre les molécules CD28 (lymphocytes T) et CD80/CD86 (cellules présentatrices d'antigène). Il en résulte une diminution de production des cytokines d'inflammation parmi lesquelles le TNF alpha, l'interféron gamma, l'interleukine 2. Spécialité : Orenzia, en flacons de 250 mg pour perfusion IV.

Indication et posologie

Polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, en association avec le méthotrexate, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante ou intolérants à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF : 10 mg/kg en perfusion IV de 30 minutes à J1, J15, J30, puis une fois par mois.

Contre-indications

Infections sévères ou opportunistes non contrôlées. Vaccins vivants.

ABLATION TRANSCUTANÉE PAR COURANT DE RADIOFRÉQUENCE

Technique de traitement des tachycardies. Elle utilise des générateurs de courant dont la modulation permet une destruction localisée du tissu cardiaque par nécrose de coagulation. Alternative : la cryo-ablation ; moins traumatisante, elle provoque des lésions plus progressives en étendue et en profondeur, donc mieux maîtrisables, mais plus souvent réversibles ; elle est utilisée préférentiellement lorsque l'ablation concerne une réentrée intranodale ou une voie accessoire auriculo-ventriculaire située à proximité des voies de conduction auriculo-ventriculaires normales.

Indications

1. Destruction d'une voie accessoire auriculo-ventriculaire : prévention de la mort subite du syndrome de Wolff-Parkinson-White, par l'ablation systématique d'un faisceau de Kent, symptomatique ou non, avec période réfractaire antérograde (PRA) courte (< 220 ms) ou avec PRA intermédiaire (220 à 250 ms) en cas de profession à risque ou chez les sportifs ; prévention des récives de tachycardie paroxystique par rythme réciproque en cas d'échec ou d'intolérance au traitement anti-arythmique médicamenteux.

2. Traitement préventif et curatif du flutter commun par création d'un bloc bidirectionnel dans l'isthme cavo-tricuspidé ; traitement curatif des flutters atypiques, spontanés ou cicatriciels, de l'oreillette droite ou gauche.

3. Traitement préventif des récidives de fibrillation atriale paroxysmique en cas d'échec ou d'intolérance au traitement anti-arythmique médicamenteux et traitement curatif de certaines fibrillations atriales permanentes mal tolérées, par exclusion des foyers veineux pulmonaires, avec ou sans segmentation atriale.

4. Traitement préventif des tachycardies ventriculaires récidivantes mal tolérées, rebelles au traitement anti-arythmique médicamenteux par destruction d'un circuit de réentrée d'une tachycardie fasciculaire sur la cicatrice d'un infarctus ou autour de zones de dysplasie ventriculaire droite ou encore par destruction d'un foyer de tachycardie infundibulaire.

5. Exceptionnellement, destruction de la jonction auriculo-ventriculaire en cas de tachycardie d'origine atriale non ou mal ralentissable par un traitement bradycardisant optimal et compliquée de symptômes, en particulier d'insuffisance cardiaque. Cette procédure est précédée par l'implantation d'un stimulateur cardiaque en raison du risque de bloc auriculo-ventriculaire, quel que soit le niveau de l'échappement obtenu, et du risque de torsades de pointes observé en post-procédure.

Technique

Plusieurs cathéters, munis à leur extrémité d'électrodes permettant de recueillir l'activité électrique endocavitaire et de délivrer le courant de radiofréquence, sont introduits par voie veineuse ; l'accès à l'oreillette gauche nécessite une échocardiographie transœsophagienne 24 à 78 heures avant la procédure pour s'assurer de l'absence de thrombus ainsi qu'un cathétérisme trans-septal et, parfois, artériel rétrograde. Après cartographie endocavitaire, les électrodes sont positionnées en regard de la zone de tissu à détruire. Les tirs sont appliqués de préférence en cours de tachycardie. La procédure est réalisée sous traitement anticoagulant par héparine intraveineuse avec un contrôle strict de l'anticoagulation et, pour certaines procédures, sous anesthésie générale. Certaines procédures peuvent durer plusieurs heures ; plusieurs procédures à quelques semaines d'intervalle sont parfois nécessaires et la preuve de leur efficacité n'est obtenue qu'après plusieurs mois sans événement rythmique. Une échocardiographie doit être réalisée systématiquement, 12 à 24 heures après les procédures complexes, afin de vérifier l'absence d'épanchement péricardique hémorragique.

Complications

Complications locales au niveau des abords vasculaires, hémopéricarde avec risque de tamponnade, très exceptionnellement infarctus du myocarde et fistule œsophagienne. Bloc auriculo-ventriculaire.

Mortalité exceptionnelle pour les procédures simples, mais pouvant dépasser 1 % pour les procédures complexes, en particulier pour les tachycardies ventriculaires en raison du terrain.

ACÉTAZOLAMIDE

Liste II.

2-acétyl-amino 1-3-4-thiadiazole 5-sulfamide. Diurétique, inhibiteur de l'anhydrase carbonique. Spécialité : Diamox en comprimés à 250 mg et ampoules injectables à 500 mg.

Indication et posologie

Glaucome : 250 à 500 mg par voie orale ; dans les cas rebelles, 1 000 à 2 000 mg par voie IV (adultes). Enfant de plus de 6 ans : 5 à 10 mg/kg/jour.

Contre-indications

Insuffisance rénale (voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384). Intolérance aux sulfamides.

Incidents

Hypokaliémie, acidose, hyper-uricémie, purpura thrombopénique, agranulocytose, réactions allergiques.

ACÉTYLCYSTÉINE

Syn : N-acétylcystéine, NAC. Mucolytique. Exerce aussi un effet protecteur sur les cellules hépatocytaires. Spécialités : nombreuses spécialités orales et génériques présentées en sachets, granulés, comprimés à 100 mg (Exomuc) et 200 mg (Mucomyst, Exomuc, Fluimucil, Acétylcystéine), solution buvable à 2 % (Fluimucil, Mucomyst), solution injectable IV (Fluimucil, flacons de 5 g), et à 1 g pour instillation endobronchique (Mucomystendo).

Indications et posologie

1. Bronchorrhées. Infection bronchique au cours de l'insuffisance respiratoire en poussées. Voie locale endobronchique (par une canule de trachéotomie) : 1 à 2 g/j. Voie orale : 600 mg/j.

2. Manifestations bronchiques de la mucoviscidose : 200 mg/j (nourrisson) à 600 mg/j (adulte).

3. Intoxication sévère par le paracétamol chez l'adulte et chez l'enfant : 150 mg/kg dilués dans 200 ml de G5 % perfusés en 1 heure, puis 50 mg/kg dilués dans 500 ml de G5 % perfusés en 4 heures, puis 100 mg/kg dilués dans 500 ml de G5 % perfusés en 16 heures.

Effets secondaires

1. Voie intraveineuse : réactions anaphylactoïdes d'autant plus fréquentes que la vitesse d'administration de la dose de charge est rapide, que la dose calculée est en excès par rapport au poids et que le sujet n'est pas intoxiqué par le paracétamol.

2. Voie orale : la fluidification obtenue peut majorer l'abondance des sécrétions. Si la toux est inefficace, il faut recourir à l'intubation ou à la trachéotomie.

Contre-indications

Asthme en période aiguë, sensibilisation antérieure.

ACICLOVIR**Liste I.**

Agent antiviral dont l'activité dépend d'une phosphorylation que seules les cellules infectées par un virus codant une thymidine kinase peuvent assurer : c'est le cas des virus Herpès 1 et 2, des virus varicelle-zona. Le cytomégalovirus et le virus Epstein-Barr ne codent pas cette phosphorylation et ne sont pas inhibés par ce médicament. Bonne diffusion tissulaire, notamment dans le LCR après administration IV. Dialysable. Spécialité : Zovirax, en ampoules injectables à 250 mg, comprimés à 200 mg et pomade ophtalmique à 3 %.

Indications

Traitement des infections à virus Herpès 1 et 2 et à virus varicelle-zona, principalement chez les sujets en état d'immunodépression.

Posologie

5 à 10 mg/kg toutes les 8 heures (voie IV ou per os) pendant 5 jours ou plus selon la gravité de l'infection. Chez l'insuffisant rénal, réduire la posologie (voir tableau 96, p. 385). Dans la kératite herpétique, 5 applications locales/j jusqu'à cicatrisation. Prévention des herpès récidivants : 400 mg/j.

Incidents

Réaction au site d'injection.

ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

Syn : aspirine. Très peu soluble dans l'eau. Spécialités : nombreuses spécialités et associations. Comprimés à 0,325, 0,5 et 1 g. Un sel de lysine soluble est présenté sous le nom d'Aspégic (sachets de 100, 250, 500 et 1 000 mg et ampoules injectables à 0,5 et 1 g), Cardiosolupsan (sachets de 100 mg) et Kardegic (sachets de 75, 160 et 300 mg).

Indications et posologie

1. Analgésique et antipyrétique remarquable. Adulte : 1 à 3 g/j ; enfant et nourrisson : 0,01 g à 0,03 g/kg/j.

2. Anti-agrégant plaquettaire : 75 à 375 mg/j.

Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

Contre-indications

Lésions hémorragiques. Ulcères. Traitements anticoagulants.

Troubles de l'hémostase.

Accidents

Épigastralgies. Ulcérations et hémorragies gastro-duodénales. Allongement du temps de saignement. Dose mortelle : 0,20 g/kg (voir Intoxication par les salicylés, p. 1284).

ACIDE CHROMIQUE

Liste II.

Syn : anhydride chromique, CrO_3 . Caustique énergique. Très toxique. Topique pour ulcérations buccales, en attouchements très localisés à l'aide de la solution à 50 %. La solution à 1 % a été conseillée en badigeonnages contre l'hyperhidrose plantaire.

ACIDE CROMOGLICIQUE

Sel disodique du 1,3-bis(2-carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxypropane. Inhibiteur de la dégranulation des mastocytes. Dépourvu d'effet antihistaminique, bronchodilatateur ou anti-inflammatoire. Absorption entérale faible. Par voie alvéolaire, 8 % du produit est absorbé et excrété par voie biliaire et urinaire. Spécialités : Lomusol, Cromorhinol (solution nasale), Lomudal (capsules pour nébulisation ou inhalations à 20 mg, poudre pour aérosol à 20 mg). Nombreuses spécialités sous présentation collyres (voir Collyres, p. 104).

Indications et posologie

1. Prévention de la crise asthmatique : 4 capsules/j à inhaler à intervalles réguliers ou 2 bouffées 4 fois/j.
2. Rhinites allergiques : 5 à 6 pulvérisations nasales quotidiennes.
3. Asthme modéré : aérosols de 20 mg en 15 minutes quatre fois par jour.

Contre-indications

Insuffisance rénale sévère, grossesse. Ne pas administrer chez l'enfant âgé de moins de 5 ans.

Incidents

Éruption morbilliforme. Irritation trachéobronchique.

ACIDE DIMERCAPTOPROPANE SULFONIQUE

Syn : DMPS. Chélateur aussi efficace que le DMSA, voire même un peu plus. Actuellement non disponible en France.

Indication

Intoxication par le mercure inorganique et organique, l'arsenic et le cadmium.

Posologie

Par voie intraveineuse : dose totale quotidienne de 20 à 30 mg/kg/j, fractionnée en six doses avec administration toutes les 4 heures en perfusion lente sur 20 minutes.

Par voie orale : 1,2 à 2,4 g/j en administration fractionnée, soit 100 à 200 mg toutes les 2 heures.

ACIDE DIMERCAPTOSUCCINIQUE

Liste II.

Syn : DMSA. Antidote, chélateur des métaux lourds, actif par voie orale. Spécialités : Succimer, Succicapital.

Indications

Intoxications par le plomb, l'arsenic, le mercure inorganique et organique et l'or ; accessoirement intoxications par l'antimoine, le bismuth, le plomb.

Posologie

Par voie orale : 30 mg/kg/j en administration fractionnée toutes les 8 heures pendant 5 jours, sans dépasser 1,8 g/j.

Contre-indication

En cas d'opacités digestives, recourir aux autres chélateurs.

ACIDE FOLINIQUE

Syn : Citrovorum factor, acide 5,6,7,8 tétrahydrofolique. Résulte de la réduction de l'acide folique par une dihydrofolate réductase. Cette transformation métabolique est effectuée normalement par toutes les cellules de l'organisme, excepté le système nerveux, avec un rendement supérieur à 90 %. Les indications thérapeutiques de l'acide folinique sont donc limitées aux cas où l'organisme est dans l'incapacité d'effectuer cette réduction. Spécialités : formes injectables, Folinat de calcium (5, 25, 50, 100, 200, 375 mg) et Elvorine (25, 50, 100, 175 mg) pour les voies

IV et IM ; formes orales en comprimés, Osfolate (5 mg), Folinoral (5 et 25 mg), Lederfoline (5, 15 et 25 mg). La voie orale procure une biodisponibilité de 90 %, mais peut être aléatoire en cas de vomissements ou d'atrophie villositaire.

Indications et posologie

1. Antidote de l'améthoptérine (méthotrexate) lorsque cet antifolique est utilisé dans des schémas à forte posologie : 5 à 25 mg/ml toutes les 6 heures pendant 2 à 4 jours per os, IM ou IV.

2. Traitement des carences aiguës en folates chez les patients en état de réanimation médico-chirurgicale lourde : 5 mg IV/j.

3. Prévention des effets antifoliques de la pyriméthamine (5 à 25 mg/j).

4. Potentialisation pharmacologique du 5-fluoro-uracile dans le traitement des cancers colorectaux.

Contre-indications

Suspicion de carence en vitamine B₁₂ : risque de déclencher un syndrome neuro-anémique. D'une manière générale, ce produit ne doit pas être utilisé comme traitement des anémies macrocytaires par carence en acide folique relevant de l'acide folique per os.

ACIDE FOLIQUE

Vitamines B₉. Acide ptéroylglutamique. Vitamine anti-anémique. Peptide résultant de l'union de l'acide p-amimobenzoïque, de l'acide glutamique et d'une ptérine. Spécialité : Spéciafoldine, comprimés à 0,4 et 5 mg. Participe avec la vitamine B₁₂ à la synthèse des acides nucléiques.

Indications et posologie

1. Anémies macrocytaires par déficit en acide folique, prévention de la carence en acide folique au cours des hémolyses chroniques : 5 mg/j.

2. Prévention des accidents de fermeture du tube neural (spina bifida) : 0,4 mg/j pendant la période pré- et péri-conceptionnelle.

Contre-indication

Carence latente en vitamine B₁₂ : risque de déclenchement d'un syndrome neuro-anémique.

ACIDE FUSIDIQUE

Liste I.

Antibiotique très peu toxique, actif sur les staphylocoques. Élimination biliaire, pas d'élimination urinaire. Spécialité : Fucidine, en comprimés à 250 mg, suspension buvable à 100 et 250 mg/cuillère-mesure, ampoules injectables à 500 mg, pomade dermique à 2 % et gel ophtalmique à 1 %.

Indications

Infections staphylococciques, notamment cutanées et ostéo-articulaires.

Posologie

1. Voie orale : chez l'adulte, 1 à 2 g/j ; chez l'enfant, 50 mg/kg/j.

2. Voie parentérale : 20 à 40 mg/kg/j.

Les risques d'émergence de mutants résistants contre-indiquent, au moins en traitement d'attaque, son utilisation en monothérapie.

Effets indésirables

Hyperbilirubinémie. Pancytopenie.

ACIDE NICOTINIQUE

Vitamine du groupe B inhibant la libération d'acides gras à partir du tissu adipeux. Augmente la clairance plasmatique des chylomicrons, donc du LDL cholestérol en activant la lipoprotéine lipase. Augmente le HDL cholestérol. Spécialité : Niaspan LP 375, 500, 750 et 1 000 mg.

Indications

Hypercholestérolémie isolée ou mixte avec un taux d'HDL cholestérol bas. Traitement de 2^e intention soit en association aux statines, soit en monothérapie en cas d'intolérance aux statines.

Posologie

Un comprimé de 375 mg le soir au coucher, puis augmentation hebdomadaire progressive pour atteindre, à la 4^e semaine, une posologie d'entretien de 1 000 mg par jour. Dose maximale de 2 000 mg/j en fonction de la tolérance.

Contre-indications

Hypersensibilité à l'acide nicotinique, altération des fonctions hépatiques, ulcère gastroduodéal en évolution et hémorragie artérielle.

Effets indésirables

Bouffées vasomotrices (chaleur, érythème, démangeaisons, fourmillements). Diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie.

Interactions médicamenteuses

Alcool (flush, prurit), anticoagulant (thrombopénies), nicotine transdermique (hypotension), statines (myopathie, rhabdomyolyse).

ACIDE SALICYLIQUE

Acide orthohydroxybenzoïque. Peu soluble dans l'eau. Soluble dans les solvants organiques. Spécialité : Pommade MO Cochon, pommade à 50 %.

Indications

Antiseptique. Kératolytique.

Posologie

En pâtes ou pommades : vaseline salicylée au 1/30^e (pour faire tomber les « croûtes » avant tout traitement dermatologique). Collodion salicylé au 1/10^e (cors, durillons).

ACIDE TRANEXAMIQUE

Liste I.

Syn : trans-AMCHA. Acide trans-4-amino méthylcyclohexane-1-carboxylique.

Activité inhibitrice puissante sur l'activation du plasminogène, appréciable sur l'activation du complément et accessoire sur la plasmine et la trypsine. Spécialités : Exacyl (comprimés à 500 mg, soluté buvable à 10 % et injectable à 500 mg/ampoule), Spotof (générique ; comprimés à 500 mg, soluté buvable à 10 %).

Indications et posologie

Fibrinolyse primitives : 2 à 4 g/j. Prévention des accès d'œdème angioneurotique héréditaire : 1 g/j.

ACIDE URSODÉSOXYCHOLIQUE

Liste I.

Acide biliaire naturel (acide $3\alpha,7\beta$ -dihydroxy- 5β -cholanoïque). Administration orale. Diminue la synthèse hépatique et la sécrétion biliaire du cholestérol ; facilite la solubilisation du cholestérol dans la bile. Spécialités : Delursan (comprimés à 250 mg), Ursoivan (gélules à 200 mg).

Indications

1. Dissolution médicamenteuse des calculs biliaires cholestéroliques, sous trois conditions : calculs non calcifiés (radiotransparents), vésicule fonctionnelle (opacifiée à la cholécystographie orale), calculs de moins de 15 mm de diamètre.

2. Cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive : améliore les tests hépatiques et les lésions histologiques. Dans la cirrhose biliaire primitive, effet bénéfique sur la survie et diminue le recours à la transplantation hépatique (dans les formes sans cirrhose).

Posologie

Dissolution des calculs : en moyenne 8 mg/kg/j (500 à 750 mg/j). Cirrhose biliaire primitive, cholangites sclérosantes : 13 à 15 mg/kg/j.

ACIDE VALPROÏQUE

Liste II.

Anti-épileptique. Demi-vie 15 à 17 heures, élimination urinaire sous forme de métabolites glycoconjugués. N'a pas, à la différence des autres anti-épileptiques, d'effet inducteur sur la glyconoconjugaison hépatique. Spécialités : Dépakine en comprimés à 200 et 500 mg, comprimés à libération lente (Dépakine Chrono 500), dragées à défillement entéral à 300 mg, soluté buvable à 200 mg/ml, suspension pédiatrique à 200 mg/cuillère-mesure. Le valproate de sodium (Dépakote, comprimés à 250 et 500 mg) est un mélange d'acide valproïque et de son sel sodique : cette formulation lui confère des propriétés thymorégulatrices, notamment pour le traitement des accès maniaques (voir Valpromide).

Indications

Comitialité dans ses différentes formes.

Posologie

20 à 30 mg/kg, atteinte de manière progressive en 1 à 2 semaines.

Contre-indications

Insuffisance hépatocellulaire, hépatite cytolytique.

Effets indésirables

Hépatite. La surveillance biologique des taux de prothrombine, des transaminases, de la bilirubine est impérative dans les premiers mois du traitement.

Attention ! L'association avec d'autres anti-épileptiques inducteurs de la glyconoconjugaison augmente l'élimination de l'acide valproïque. On peut se guider sur les taux thérapeutiques sanguins du médicament (voir p. 373).

ACIDES AMINÉS

Nombreuses préparations actuellement commercialisées. Les différences entre chaque produit portent sur la quantité d'azote, la nature des acides aminés qu'ils contiennent et le pourcentage d'acides aminés essentiels (AAE). Les concentrations des différentes solutions disponibles vont de 7,5 g à 30 g par litre. Le tableau 1 présente quelques solutions de concentration variable.

Il existe également des mélanges binaires ou ternaires associant des solutions d'acides aminés, des lipides et du glucose destinés à l'alimentation parentérale.

Tableau 1. — Acides aminés.

	PRIMÈNE 5 %	VAMINE N	TOTAMINE C	VINTÈNE	HYPERAMINE
Azote total (g/l)	7,5	9,4	12,4	20	30
Acides aminés (g/l)	50	70	3,20	128	179
AA essentiels (%)	47	48	12,4	48	38

Indications, posologie et incidents

Voir Alimentation artificielle, p. 18.

ACTINOMYCINE

Liste I.

Antibiotique à propriétés cytostatiques extrait des milieux de culture de *Streptomyces chrysomallus*. Mécanisme d'action : intercalant, se lie spécifiquement à l'ADN, inhibant la synthèse de l'ARN. Spécialité : Cosmegen, en flacons de 0,5 mg. Disponible par les pharmacies des hôpitaux.

Indications

Néphroblastome, rhabdomyosarcome, sarcome d'Ewing, neuroblastome, choriocarcinome placentaire résistant au méthotrexate.

Posologie

Voie IV stricte. Enfants 10 à 15 µg/kg/jour pendant 5 jours ; adultes : 500 µg/m² pendant 5 jours toutes les trois à quatre semaines ou 2 mg/m² toutes les 3 ou 4 semaines.

Effets indésirables

Toxicités hématologique et digestive. Risque d'extravasation cutanée (nécrose). Radiosensibilisation (réactions sur zones irradiées).

ACTIVATEUR DU PLASMINOGÈNE

Syn : rt-PA (*recombinant tissue plasminogen activator*). Glycoprotéine synthétisée par les cellules endothéliales, principalement veineuses. Initie les processus de lyse du caillot, en activant en plasmine le plasminogène inclus dans le caillot. Les inhibiteurs physiologiques (alpha-1-antitrypsine, alpha-2-antiplasmine, alpha-2-macroglobuline, inhibiteur de la C1-estérase) limitent l'activation du plasminogène en dehors du caillot. On utilise les formes recombinantes (gène humain cloné dans un système cellulaire pour une production industrielle). Spécialités : Actilyse (altéplase), en solution injectable IV à 1 mg/ml, flacons de 20 et 50 ml ; Rapilysin (rétéplase), en solution 10 U/10 ml. Demi-vie courte. Coût très élevé.

Indications et posologie

1. Infarctus myocardique : 15 mg en bolus, 0,75 mg/kg en 30 minutes, puis 0,5 mg/kg en 60 minutes.

2. Embolie pulmonaire : 10 mg en 1 à 2 minutes, puis 90 mg en 2 heures.
3. Occlusions artérielles aiguës : 0,1 mg/kg/min par voie intra-artérielle.
4. Infarctus cérébral aigu constitué dans les 3 premières heures : 0,9 mg/kg par voie veineuse en 1 heure sans dépasser 90 mg, dont 10 % la 1^{re} minute. Infarctus cérébral aigu constitué par occlusion de l'artère cérébrale moyenne dans les 6 premières heures, et au-delà pour le tronc basilaire, par voie artérielle (in situ).

Contre-indications

Antécédent d'hémorragie cérébrale, accident vasculaire cérébral ou traumatisme crânien de moins de 3 mois, thrombopénie inférieure à $100\,000/\text{mm}^3$, traitement par anti-vitamines K avec INR supérieur à 1,70, pression artérielle supérieure à 185/110.

Biopsie d'organe et intervention chirurgicale récentes.

Effets indésirables

À fortes doses, hypofibrinogénémie et risques hémorragiques. Absence d'immunogénicité des produits.

Voir aussi Thrombolytiques, p. 337.

ADRÉNALINE

Liste I.

Méthyl-amino-3-4 dihydroxyphényl-éthanol. Hormone de la médullo-surrénale. Actuellement produite par synthèse. On utilise le dérivé lévogyre. Type des sympathomimétiques complets, stimulant aussi bien tous les récepteurs alpha-adrénergiques que bêta-adrénergiques. Présentations en ampoules injectables (voie IV ou IM) à 0,25, 0,50, 1 et 5 mg. L'adrénaline, instable en solution alcaline et en présence de lumière, en cas d'administration prolongée, doit être perfusée sur un cathéter central à un débit stable.

Indications et posologie

Traitement de référence de l'arrêt cardiaque et du choc anaphylactique.

1. Arrêt cardiaque :

a) adulte : 1 mg IV tous les deux cycles de réanimation cardio-pulmonaire, soit environ toutes les 4 minutes. En cas de fibrillation/tachycardie ventriculaire sans pouls, la première injection d'adrénaline doit être réalisée, après 2 minutes de réanimation cardio-pulmonaire, dès qu'une voie veineuse est obtenue, immédiatement avant le deuxième ou le troisième choc électrique en l'absence de reprise d'activité circulatoire spontanée. Si une voie d'abord vasculaire et/ou intra-osseuse n'est pas immédiatement accessible, injecter 2 à 3 mg dilués dans 10 ml d'eau au travers de la sonde d'intubation trachéale (une seule injection). Si les doses répétées de 1 mg d'adrénaline s'avèrent inefficaces en cas d'asystolie réfractaire, une augmentation des doses jusqu'à 5 mg par injection est possible ;

b) enfant : 10 µg/kg en IV ou intra-osseuse pour la première dose et pour les doses suivantes. La voie intratrachéale d'urgence n'est utilisable que pour la première dose d'adrénaline : 100 µg/kg dilué dans du sérum salé isotonique.

2. Choc anaphylactique :

Voie intraveineuse par bolus à doses titrées :

a) la dose initiale est fonction de la sévérité de l'hypotension : 10 à 20 µg pour les réactions de grade II ; 100 à 200 µg pour les réactions de grade III à répéter toutes les 1 à 2 minutes, jusqu'à restauration d'une pression artérielle suffisante ;

b) en cas d'inefficacité, augmenter les doses rapidement. Une perfusion IV de 0,05 à 0,1 µg/kg/min peut éviter d'avoir à répéter les bolus d'adrénaline ;

c) dans l'attente d'une voie veineuse efficace, la voie IM peut être utilisée (0,3 à 0,5 mg), à répéter après 5 à 10 minutes, en fonction des effets hémodynamiques ; la voie intratrachéale peut être utilisée chez le patient intubé, en sachant que seul un tiers de la dose parvient dans la circulation systémique.

3. États de choc. Lorsque l'objectif est d'obtenir un effet vasopresseur associé une stimulation myocardique : perfusion continue de 0,1 à 3 µg/kg/min.

4. État de mal asthmatique. Proposée en cas de résistance aux bêta-2-mimétiques classiques ou en présence d'un état de choc.

AGALSIDASE

Syn : alpha-galactosidase A. Enzyme déficitaire dans la maladie de Fabry. Produite sous forme recombinante. Spécialités : Réplagal (agalsidase alpha), solution injectable à 1 mg/ml, flacons de 5 ml, Fabrazyme (agalsidase bêta), solution injectable, flacons de 35 mg.

Indication et posologie

Traitement substitutif de la maladie de Fabry : 0,2 mg/kg (Réplagal) ou 1 mg/kg (Fabrazyme) en perfusion IV tous les 15 jours.

Effets indésirables

Possibilité de frissons, fièvre, myalgies, céphalées, bouffées vasomotrices, nausées lors des injections.

AGENTS ANTI-TNF ALPHA

Propriétés immunosuppressives basées sur la neutralisation du TNF alpha, cytokine exerçant un rôle majeur dans les processus inflammatoires. Il s'agit d'anticorps monoclonaux chimériques produits par génie génétique (infliximab, adalimumab, certolizumab) ou de récepteurs solubles captant le TNF alpha qui ne peut plus atteindre ses cibles (étanercept). Spécialités : voir tableau 2.

Indications

1. Maladies articulaires inflammatoires :

a) polyarthrite rhumatoïde (PR) certaine, active, après échec du méthotrexate. Patients atteints de PR, naïfs de tout traitement de fond et ayant une atteinte structurale précoce et sévère. Les anti-TNF peuvent réduire ou éviter le développement des érosions articulaires ;

b) spondylarthrite ankylosante certaine, active depuis au moins 4 semaines, après échec d'au moins 3 anti-inflammatoires non stéroïdiens, pour la forme axiale, ou d'au moins un traitement de fond (méthotrexate, léflunomide, salazopyrine...) pour la forme à prédominance périphérique.

En cas de maladie intestinale inflammatoire associée, la préférence va aux anticorps monoclonaux : infliximab, adalimumab ;

c) rhumatisme psoriasique certain, actif, et après échec d'au moins un traitement de fond (méthotrexate, léflunomide, salazopyrine) et/ou d'au moins deux infiltrations de corticoïdes retard ;

d) arthrite juvénile chronique réfractaire avec atteinte poly-articulaire.

2. Maladies inflammatoires de l'intestin : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique : formes actives sévères, réfractaires au traitement corticoïde et immunosuppresseur.

3. Maladies dermatologiques :

a) psoriasis en plaques, modéré à sévère de l'adulte, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance d'au moins deux traitements systémiques (ciclosporine, méthotrexate et/ou puvathérapie) ;

b) l'activité des agents anti-TNF alpha aussi été mise en évidence au cours des atteintes cutanéomuqueuses de la maladie de Behçet (étanercept) et chez les patients atteints de pyoderma gangrenosum (infiximab).

Tableau 2. — Agents anti-TNF alpha.

DCI/SPECIALITÉS	PROPRIÉTÉS	PRÉSENTATION	POSOLOGIE
Adalimumab/ Humira (1, 2, 3)	Recombinant IgG ₁ 100 % humain Demi-vie : 15 jours	Seringue, 40 mg	40 mg SC tous les 15 jours
Infiximab/ Remicade (1, 2, 3)	Chimérique humain/murin de type IgG ₁ Demi-vie : 8-12 jours	Amp, 100 mg	5 mg/kg IV en 2 heures à J1, J15, J30, puis toutes les 8 semaines
Certolizumab/ Cimzia (États-Unis) (2)	Fragment Fab Demi-vie prolongée par pégylation	Amp, 200 mg	400 mg SC en deux injections à J1, J15, J30, puis tous les mois
Étanercept/ Embrel (1, 3)	Inhibiteur compétitif du TNF alpha	Amp, 25 et 50 mg	25-50 mg IV, 2 fois/semaine × 12 semaines

Les chiffres entre parenthèses sont destinés à préciser les indications reconnues (voir Indications).

Posologie

Fonction de la maladie et de la demi-vie du produit. Voir pour chacune des maladies en 2^e partie de la PEM.

Contre-indications

1. Absolues : infections actives aiguës ou chroniques (tuberculose surtout), néoplasie ou hémopathie lymphoïde, insuffisance cardiaque, neuropathie démyélinisante, grossesse, allaitement.

2. Relatives : situation à risque sur le plan infectieux. En cas de tuberculose latente, une prophylaxie antibiotique adaptée doit être mise en œuvre 3 semaines avant le début du traitement. Cancer, traité et consi-

déré comme guéri. Lésion précancéreuse (polype colique ou vésical, dysplasie du col utérin, myélodysplasie...).

3. Transitoires : fistule abcédée dans la maladie de Crohn.

Vérifications avant traitement

Contrôle et mise à jour des vaccinations, incluant chez les sujets à risque particulier les vaccins anti-grippal et anti-pneumococcique ; recherche d'une infection en cours.

Effets indésirables

Céphalées, fièvre et éruption cutanée au décours des perfusions. Réactions d'hypersensibilité après reprise tardive du traitement, invitant à ne plus traiter après interruption depuis plus de 4 mois. Apparition d'anticorps anti-nucléaires et de syndromes lupiques. Réveil ou développement d'une infection, notamment la tuberculose (plus fréquent avec les anticorps anti-TNF qu'avec les récepteurs solubles). L'excès de risque néoplasique (lymphomes notamment) initialement évoqué ne semble pas se confirmer avec le recul du temps.

AGONISTES DES RÉCEPTEURS 5-HT

Syn : triptans. Agonistes sélectifs des récepteurs vasculaires à la 5-hydroxytryptamine-1 (5-HT_{1D} alpha et 5-HT_{1D} bêta), sans effet sur les autres sous-types de récepteurs 5-HT.

Plusieurs spécialités sont disponibles :

1. En présentation orale : Almogran (almotriptan), en comprimés à 12,5 mg ; Relpax (élétriptan), comprimés à 20 et 40 mg ; Isimig et Tigreat (frovatriptan), Naramig (naratriptan), Zomig et Zomigoro (zolmitriptan), tous en comprimés à 2,5 mg ; Imigrane (sumatriptan), en comprimés à 50 mg ; Maxalt (rizatriptan), comprimés à 5 et 10 g.

2. En solution injectable par voie SC : Imiject (sumatriptan), à 6 mg/ampoule.

3. En solution pour pulvérisation nasale : Imigrane (sumatriptan), en ampoules à 10 et 20 mg.

Indications et posologie

1. Formes orales ou en pulvérisation nasale : traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine, dès le début de la crise. Une dose unique d'un comprimé d'une des spécialités ou d'une ampoule en pulvérisation nasale. La prise d'une deuxième dose ne doit être envisagée qu'en cas de récurrence après une première dose efficace, en respectant un délai minimal de deux heures.

2. Formes injectables : traitement de la crise d'algie vasculaire de la face ou de la crise de migraine sévère en cas d'échec des autres traitements lors de crises précédentes. Une ampoule en injection sous-cutanée.

Contre-indications

Insuffisance coronaire, cérébrale ou vasculaire périphérique, insuffisance rénale. Traitements par ergotamine, méthysergide, inhibiteurs de la monoamine oxydase (attendre un délai de quinze jours après leur arrêt). Allaitement.

Effets indésirables

Manifestations vasomotrices, tachycardie, labilité tensionnelle, palpitations, bouffées vasomotrices, éruptions cutanées.

Effets secondaires

Quelques vertiges et troubles digestifs mineurs. Lors d'un traitement prolongé, hépatotoxicité et risque de neutropénie.

Contre-indications

Contre-indiqué chez la femme enceinte.

ALBENDAZOLE

Liste II.

Antihelminthique. Spécialités : Zentel en comprimés à 400 mg et suspension buvable à 4 % ; Eskazole en comprimés à 400 mg (pharmacies hospitalières).

Indications et posologie

1. Anguillulose : 800 mg/j, 3 jours de suite ou 400 mg/j pendant 3 jours avec une nouvelle cure 15 jours plus tard.

2. Ascariadiase, ankylostome et nécator, trichocéphale : chez l'adulte, 400 mg ; chez l'enfant de moins de 10 ans, 200 mg ; 1 seul jour en une seule prise.

3. Oxyurose : 200 mg en 1 prise, 2 cures à 15 jours d'intervalle.

4. Trichinellose, cysticercose : 15 mg/kg ou 800 mg/j en deux prises pendant 10 à 15 jours.

5. Giardiase : 400 mg/j pendant 5 jours.

6. Échinococcoses hydatique et alvéolaire, en complément du traitement chirurgical : 15 mg/kg ou 800 mg/j en deux prises pendant 3 à 6 mois.

Effets secondaires

Quelques vertiges et troubles digestifs mineurs. En traitement prolongé : hépatotoxicité, risque de neutropénie.

Contre-indications

Contre-indiqué chez la femme enceinte.

ALBUMINE PLASMATIQUE HUMAINE

Préparée par fractionnement à l'éthanol du plasma humain. Pendant la préparation, elle est chauffée à 60 °C pendant 10 heures, ce qui élimine tout risque de transmission d'hépatite virale et de SIDA. Spécialités : solution à 4 g/100 ml et 5 g/100 ml (Vialebex, Octalbine) et 20 g/100 ml (Octalbine, Albumine Baxter). La solution est fortement hypertonique par rapport au plasma humain normal. Conservation pendant 3 ans à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.

Indications et posologie

Chaque gramme d'albumine injecté peut accroître le volume circulaire de 15 ml.

1. Spoliations importantes de la volémie, brûlures étendues, déficit oncotique aigu, hypoprotéïnémies et œdèmes (cirrhoses, syndrome néphrotique, dénutrition) : 100 ou 200 ml/j, en perfusion IV lente (2 ml/min).

2. Hypoalbuminémie du nouveau-né ou prématuré, maladie hémolytique du nouveau-né pour son fort pouvoir de fixation de la bilirubine libre : 1 g/kg.

3. Échanges plasmatiques : dose selon le volume échangé.

Incidents

Chocs. Accidents de surcharge circulatoire, notamment œdème aigu du poumon.

ALCOOLISATION DU NERF TRIJUMEAU

Technique à visée antalgique consistant à injecter de l'alcool dans le canal osseux d'une des trois branches du nerf. Concurrencée par l'électrocoagulation sélective des fibres fines des nerfs. Inconvénient ou avantage, sa durée d'action est limitée dans le temps.

Technique

Injecter 1 ml d'alcool à 90° dans le canal osseux d'émergence d'une des trois branches du nerf, selon le siège de la névralgie :

1. Nerf frontal. Injecter dans l'échancrure sus-orbitaire à 7 ou 8 mm de profondeur par rapport aux téguments.

2. Nerf sous orbitaire. Piquer à la hauteur de l'orifice de son canal, sous l'orbite, à 1 cm en dehors du nez. Se diriger obliquement en haut et un peu en dehors, jusqu'à ce qu'on ait senti l'orifice et pénétré dans le canal. Enfoncer l'aiguille de 10 à 20 mm, en évitant toutefois de pénétrer dans l'orbite (s'en assurer en palpant à travers la paupière inférieure).

3. Nerf mentonnier. Enfoncer l'aiguille un peu en arrière de la racine de la canine, à 15 mm de la ligne médiane. L'alcoolisation des autres branches collatérales et celle du ganglion de Gasser sont dangereuses et du ressort du spécialiste.

ALDOSTÉRONE

Minéralocorticoïde extrait de la cortico-surrénale, L'aldostérone n'a pas actuellement d'utilisation thérapeutique. On utilise la 9-alpha-fluoro-hydrocortisone (voir ce mot) active per os ou l'acétate de désoxycorticostérone injectable en IM, qui reproduisent l'effet de l'aldostérone.

ALEMTUZUMAB

Syn : Campath. Anticorps monoclonal chimérique associant les parties hyper-variables Fab anti-CD52 d'origine murine à un fragment Fc d'origine humaine. Spécialité : Mabcampath, solution injectable IV (administrable par voie SC) à 30 mg/ml.

Indications et posologie

Leucémie lymphoïde chronique, leucémie pro-lymphocytaire T, lymphomes T notamment cutanés : perfusions IV (ou injections SC), commencer par une dose de 3 mg et augmenter selon la tolérance à 10 mg, puis 30 mg, à raison de trois fois par semaine pendant 12 semaines.

Effets indésirables

Réactions à type de syndrome de libération de cytokines lors des premières perfusions : fièvre, frissons, éruption cutanée, hypotension, troubles digestifs. Syndrome de lyse tumorale en cas de forte masse tumorale. Réactivation de maladies virales à cytomégalovirus (surveillance des virémies) et augmentation du risque infectieux viral, bactérien et opportuniste. Immunosuppression (lymphocytopénie CD4) profonde et prolongée : intérêt d'une prévention des infections opportunistes par sulfaméthoxazole triméthoprime et valaciclovir, irradiation systématique des produits sanguins cellulaires avant transfusion.

ALGINATES

Alginate de sodium (ou acide alginique). Associé à des anti-acides, hydroxyde d'aluminium et bicarbonate de sodium (Gaviscon, Topaal) ou bicarbonate seul (générique). Se transforme immédiatement dans l'estomac en un gel mousseux léger et visqueux, de pH 7, qui protège l'œsophage du reflux gastrique acide. Existe en comprimés à mâcher et en suspension buvable (sachets de 10 ml ou flacon). Entre aussi dans la composition de nombreuses spécialités comme excipient.

Indication

Traitement à la demande du reflux gastro-œsophagien sans œsophagite sévère.

Posologie

Jusqu'à 60 ml/j de suspension, 3 à 6 comprimés/j à mâcher.

Effets indésirables

Constipation. Diminue l'absorption de nombreux médicaments pris simultanément.

ALGLUCOSIDASE

Forme recombinante de l'alpha-glucosidase acide humaine, produite par recombinaison du gène humain dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO). Spécialité : Myozyme, flacons injectables à 50 mg.

Indication et posologie

Maladie de Pompe (formes infantiles) : perfusion intraveineuse de 20 mg/kg toutes les 2 semaines. L'efficacité thérapeutique n'est pas démontrée dans les formes d'apparition tardive.

Effets indésirables

Réactions possibles lors de la perfusion : éruption cutanée, urticaire, fièvre, rares chocs anaphylactiques.

ALIMENTATION ARTIFICIELLE

Syn : nutrition artificielle.

Techniques qui se substituent à l'alimentation par voie orale pour conserver ou rétablir l'équilibre nutritionnel d'un patient. Cette nutrition artificielle peut être assurée de deux façons :

1. Par voie digestive : alimentation ou nutrition entérale.
2. Par voie veineuse : alimentation ou nutrition parentérale.

Quelle que soit la méthode utilisée, cette alimentation artificielle doit permettre au patient de faire face à ses besoins nutritionnels, éminemment variables en fonction de son état nutritionnel de base et de l'importance de l'agression (traumatisme, intervention chirurgicale plus ou moins lourde, infection). Un jeûne simple n'excédant pas une semaine, par exemple en situation post-opératoire, ne requiert que les apports hydroélectrolytiques de base et une ration glucosée de l'ordre de 600 à 800 kcal/jour, besoins pouvant être facilement couverts par voie veineuse périphérique. Seuls seront évoqués ici les principes de base de la nutrition artificielle de l'adulte.

I. BESOINS

Eau

Besoins de base de l'ordre de 30 ml/kg/24 h chez l'adulte. Ils sont majorés en cas de fièvre élevée (pertes insensibles augmentées) et s'il

existe des pertes extrarénales (aspiration digestive par exemple) qui doivent alors être compensées en eau et en électrolytes.

Électrolytes

Les besoins de base concernent le sodium (Na^+ : 2 mmol/kg/24 h), le potassium (K^+ : 1 mmol/kg/24 h), le calcium, le magnésium et le phosphore. Les apports sont à adapter en fonction des situations pathologiques rencontrées.

Vitamines et oligo-éléments

Les vitamines A, B₁, B₆, B₁₂, C, D, E et K (voir Apports vitaminiques quotidiens, p. 409) et le zinc, le fluor, le manganèse et le sélénium (voir Apports nutritionnels quotidiens pour la population française, p. 406) peuvent être présents dans les solutions nutritives utilisées. Il existe également des préparations du commerce équilibrées en vitamines (Cernevit, Soluvit) et en oligo-éléments (Nonan, Decan).

Besoins énergétiques et azotés

1. Les besoins énergétiques de base en kilocalories sont déterminés classiquement par les équations de Harris et Bénédicet :

Homme : $66 + (13,7 \times \text{poids en kg}) + (5 \times \text{taille en cm}) - (6,8 \times \text{âge en années})$.

Femme : $65 + (9,6 \times \text{poids en kg}) + (1,8 \times \text{taille en cm}) - (4,7 \times \text{âge en années})$.

2. Ces apports énergétiques doivent être assurés par des glucides (3 à 4 g/kg/j, 50 à 70 % de l'apport calorique) et des lipides (1,5 à 2 g/kg/j, 30 à 50 % de l'apport calorique). Les apports azotés de base sont de l'ordre de 150 à 200 mg/kg/j et en post-opératoire ou en situation de stress ils peuvent être augmentés à 300 voire 400 mg/kg/j. Pour des raisons de tolérance mais aussi d'efficacité, la charge calorique des solutions utilisées doit être de l'ordre d'une calorie par ml et le rapport calorico-azoté de 150 à 200 ml par gramme d'azote.

II. NUTRITION PAR VOIE ENTÉRALE

Méthode efficace, peu coûteuse et à moindre risque infectieux que la nutrition par voie parentérale, elle doit être privilégiée chaque fois que l'état du tube digestif le permet et le plus précocement possible, en l'absence d'iléus important et a fortiori d'obstacle mécanique.

Technique

1. Elle nécessite un abord du tube digestif, le plus souvent en site gastrique à l'aide de sondes nasogastriques de petit calibre en élastomère de silicone, bien tolérées, et dont la bonne position est vérifiée par contrôle radiologique avant l'administration des substrats nutritifs. La voie d'abord peut être aussi nasoduodénale ou nasojejunale à l'aide de sondes lestées placées par simple gravité, sous amplificateur de brillance ou par fibroscopie. Pour des nutritons prolongées, il est également possible de mettre en place une gastrostomie par voie percutanée ou d'utiliser une jéjunostomie chirurgicale.

2. Les solutions nutritives utilisables sont les préparations industrielles élémentaires, polymériques, semi-élémentaires de compositions adaptées à certaines situations particulières (insuffisance rénale, respiratoire, polytraumatisé) ou plus récemment comportant des nutriments

spécifiques ayant un impact sur la structure de l'intestin et sur ses fonctions. Il en est ainsi des solutions enrichies en glutamine, en arginine, en acides gras à chaîne courte, en fibres, en nucléotides ou en lipides d'origine et de structure particulière (huile d'olive, oméga-3). Voir Mélanges nutritifs pour sonde digestive, p. 436.

Surveillance

Les substrats nutritifs sont délivrés au mieux de façon continue à l'aide de pompes péristaltiques dont le débit est augmenté de façon progressive en fonction de la tolérance du patient, autant que possible en position demi-assise pour éviter au maximum reflux et régurgitations. Une équipe médicale et infirmière formée et entraînée est la meilleure garantie d'efficacité et de sécurité.

Incidents et complications

Incidents mécaniques

Difficultés de mise en place des sondes, fausses routes (sous-muqueuses, intratrachéales par exemple), d'où la nécessité d'un contrôle radiographique rigoureux de mise en place correcte. Obstructions et arrachement accidentels.

Complications digestives

Phénomènes d'intolérance : coliques, ballonnements, nausées, voire vomissements, sont souvent la conséquence d'un débit inadapté, justifiant l'aménagement de paliers dans la progression des quantités administrées. Un reflux gastro-œsophagien peut être observé après administration en site gastrique, mais aussi en site jéjunal. La mise en position demi-assise ne supprime pas complètement ce risque. La diarrhée, source d'inconfort majeur, relève de causes diverses : nature de la solution nutritionnelle, technique d'administration, médicaments associés, cause infectieuse, médicale ou chirurgicale.

Complications respiratoires

Régurgitation et vomissements exposent à un risque d'inhalation avec pneumopathie secondaire, voire état d'asphyxie brutale. Les sondes de calibre important, la position couchée, un âge avancé, une gastroparésie, certains terrains (traumatisme crânien, diabète) sont des facteurs favorisants.

Autres complications

Les complications hydroélectrolytiques ou métaboliques relèvent d'une inadéquation des apports aux besoins des patients et à la tolérance de l'alimentation.

III. NUTRITION PAR VOIE PARENTÉRALE

Indications et technique

Elle est indiquée lorsque le tube digestif est inutilisable. Les nutriments sont administrés par voie intraveineuse. Les veines périphériques ne tolèrent que des apports calorico-azotés peu élevés et pendant des durées limitées en raison de l'épuisement rapide du capital veineux. Une voie veineuse centrale en territoire cave supérieur par

abord jugulaire interne ou sous-clavier à l'aide de cathéters en silicone ou en polyuréthane est donc requise.

Apports calorico-azotés

Ils doivent couvrir les besoins en respectant la répartition glucidolipidique et les rapports calorico-azotés identiques à ceux de la voie entérale. Pour être efficaces, ces apports doivent être simultanés et continus.

1. Solutés glucidiques : solutions à 10 %, 20 %, voire 30 %, la concentration utilisée étant fonction des apports liquidiens nécessaires et des niveaux caloriques requis.

2. Solutés lipidiques : émulsions de triglycérides à chaîne longue à 10 ou à 20 %, à base d'huile de soja (Intralipide, Ivelip, Endolipide). Les émulsions de triglycérides à chaîne moyenne (Médialipide) ont des indications limitées. Les émulsions lipidiques apportent les acides gras essentiels et permettent de diminuer les apports caloriques d'origine glucidique améliorant ainsi leur tolérance.

3. Apports azotés : solutions d'acides aminés équilibrées comportant des acides aminés essentiels et non essentiels à des concentrations variables de 6 à 25 g d'azote par litre (voir tableau 1, p. 11). Une bonne connaissance de la composition des solutions utilisées permet de respecter l'équilibre des apports et d'éviter les complications métaboliques.

Oligo-éléments et vitamines

Des oligo-éléments et des vitamines peuvent être ajoutés en fonction des besoins en utilisant les solutions équilibrées disponibles sur le marché. On dispose de mélanges ternaires prêts à l'emploi comportant glucides, lipides et protides et de niveaux calorico-azotés variés et adaptés à toutes les situations. Ils facilitent la prescription et la sécurité d'utilisation de ce type de nutrition sur le plan métabolique et infectieux, autorisant, notamment lorsqu'elle est de longue durée, sa mise en place à domicile.

Surveillance

L'administration d'une nutrition parentérale totale doit se faire de façon continue sur le nyctémère. À domicile, une nutrition cyclique peut cependant être utilisée.

La surveillance est à la fois clinique et biologique. Elle porte sur l'état d'hydratation, la fonction cardiorespiratoire, la diurèse et les variations pondérales. Sur le plan biologique, outre les équilibres hydroélectrolytique (natrémie, kaliémie, phosphorémie) et acido-basique, la glycémie et la tolérance glucidique, la lactescence du sérum et le dosage des triglycérides, la fonction rénale sera également surveillée (urée sanguine, créatininémie) ainsi que les dosages de l'albumine et des protéines à turn-over rapide (pré-albumine et *retinol binding protein* par exemple).

Complications

Hydroélectrolytiques et métaboliques

Leur prévention passe par une surveillance régulière clinique et biologique. Il en est de même pour les complications hépatobiliaires

à type de stéatose ou la cholestase, qui doivent être détectées précocement.

Mécaniques

Elles peuvent survenir lors de la mise en place du cathéter central (pneumothorax, ponction artérielle, fausse route du cathéter) ou lors d'un déplacement secondaire d'un cathéter mal fixé ; elles peuvent être responsables de troubles du rythme, de perforation vasculaire. La prévention passe par une technique rigoureuse de mise en place, un contrôle radiologique de bonne position et une fixation correcte du cathéter. Thrombose sur cathéter et embolie gazeuse peuvent également survenir.

Infectieuses

Ce sont les complications les plus graves : l'infection du cathéter est un risque majeur de septicémie et de choc septique. La prévention passe par la mise en place du cathéter dans des conditions d'asepsie chirurgicale (casaque, bavette, gants stériles) et repose sur la qualité du pansement et des manipulations de la ligne de perfusion. Une ligne de perfusion dédiée, l'utilisation de mélanges ternaires et la qualité des soins infirmiers sont fondamentaux pour prévenir ce risque redoutable. En cas de suspicion d'infection du cathéter, la technique du « verrou » antibiotique (injection locale de vancomycine laissée à demeure dans le cathéter) est proposée sans preuve réelle d'efficacité : la seule solution est l'ablation du matériel.

ALLOPURINOL

Liste I.

4-hydroxypyrazole-(3,4-d)pyrimidine. Puissant inhibiteur de la xanthine oxydase, enzyme qui transforme normalement l'hypoxanthine et la xanthine en acide urique. Entraîne une diminution majeure de l'uricémie et de l'uraturie, aussi bien chez le sujet normal que chez l'hyperuricémique. Spécialités : Allopurinol et Zyloric, en comprimés à 100, 200 et 300 mg.

Voir Hypo-uricémiants (p. 196).

Indication

Hyperuricémie primitive ou secondaire (hémopathies malignes, néphropathies chroniques).

Posologie

Dose suffisante pour ramener l'uricémie à un chiffre normal (200 à 400 mg/j en moyenne). Traitement d'une durée indéfinie. Associer 1 mg/j de colchicine au début du traitement pour éviter la survenue d'une crise de goutte. Modifier la posologie chez l'insuffisant rénal (voir tableau 96, p. 385).

Interactions médicamenteuses

La posologie de la mercaptopurine et de l'azathioprine doit être réduite aux deux tiers car l'allopurinol inhibe partiellement leur oxydation. Augmente le risque de réaction cutanée aux pénicillines du groupe A. Augmente les risques d'accidents neurologiques de la vidarabine.

Contre-indications

Grossesse, lactation.

Incidents

Rash maculo-papuleux, fièvre, arthralgies, éosinophilie. Insuffisance hépatique réversible. Diarrhées, nausées. Leucopénie. Dans l'ensemble néanmoins, ces incidents sont rares et la tolérance est bonne.

ALMITRINE (BISMÉSILATE)

Liste II.

Augmente la PaO_2 et la SaO_2 et diminue la PaCO_2 chez les hypoxémiques chroniques. Agirait en améliorant le rapport ventilation/perfusion. Spécialité : Vectation, comprimés à 50 mg et ampoules injectables à 15 mg.

Indications

Bronchopneumopathies chroniques obstructives avec hypoxémie franche (60 Torr), en complément de l'oxygénothérapie continue.

Posologie

Les doses actuellement conseillées sont de 100 mg/j (1,5 mg/kg/j) ; chez certains sujets, elles sont vraisemblablement trop élevées.

Incidents

Paresthésies des membres inférieurs, sans déficit moteur nécessitant l'arrêt du traitement.

ALTÉPLASE

Liste I.

Thrombolytique de deuxième génération. Activateur tissulaire du plasminogène produit par recombinaison génétique (rt-PA). Bien qu'ayant une forte spécificité pour la fibrine, il provoque une fibrinogénolyse (0,75 % d'hémorragie cérébrale). Demi-vie courte (5 minutes), élimination essentiellement hépatique. Spécialité : Actilyse, poudre et solvant pour solution injectable IV et perfusion avec 10, 20 et 50 mg d'altéplase.

Indications, contre-indications et effets indésirables

Voir Thrombolytiques, p. 337.

Posologie

1. Infarctus myocardique aigu :

a) avant la 6^e heure, schéma posologique « accéléré » avec bolus IV de 15 mg, puis 50 mg IV en 30 minutes, et 35 mg IV en 60 minutes, sans dépasser 100 mg ;

b) entre la 6^e et 12^e heure, schéma « des 3 heures » avec bolus IV de 10 mg, puis 50 mg IV en 60 minutes, et 10 mg IV toutes les 30 minutes jusqu'à une dose totale de 100 mg. Association à l'acide acétylsalicylique IV et l'héparine non fractionnée.

2. Embolie pulmonaire : dose totale de 100 mg en 2 heures (bolus IV de 10 mg en 1 à 2 minutes, puis 90 mg IV en 2 heures). Adaptation de la dose si poids inférieur à 65 kg. Association à l'héparine non fractionnée pour obtenir un TCA entre 1,5 et 2,5 fois la valeur de référence.

3. AVC ischémique : dose de 0,9 mg/kg (max : 90 mg) en IV sur 60 minutes, dont 10 % en bolus initial. Pas d'aspirine, ni d'héparine pendant les 24 premières heures.

AMANTADINE

Liste I.

Antiviral actif sur les virus Influenza du groupe A. La rimantadine a le même mécanisme d'action, un spectre antiviral voisin avec une pharmacocinétique différente. Les deux molécules sont sans activité sur le virus B. Possède, par ailleurs, une activité antiparkinsonienne. Spécialité : Mantadix, gélules de 100 mg.

Indications et posologie

1. Traitement préventif et curatif de la grippe A : 200 mg une fois par jour pour l'amantadine et de 100 mg deux fois par jour pour la rimantadine. Efficace si entrepris dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes. Réduction de posologie en cas d'insuffisance rénale.

2. Maladie de Parkinson, 200 à 400 mg/j en association avec les autres traitements.

Effets indésirables

Toxicité neurologique avec insomnie, difficulté de concentration, surtout chez le patient insuffisant rénal (plus fréquent avec l'amantadine qu'avec la rimantadine). Risque d'interférences médicamenteuses avec les antihistaminiques ou les sulfamides. Risque de développement de résistance du virus A aux deux composés restreignant les indications préventives et curatives de ces médicaments. Œdèmes des membres inférieurs (mécanisme inconnu). Élévation des transaminases.

AMBÉNONIUM

Liste I.

N, N'-bis (diéthylamino-2 éthyl) oxamide bis-(chloro-2 benzyle). Anticholinestérase ayant la même action, mais plus prolongée, que la néostigmine (voir ce mot). Spécialité : Mytelase, comprimés à 10 mg.

Indication

Myasthénie.

Posologie

30 à 100 mg/j.

Effets indésirables

1. Muscariniques : crampes abdominales, nausées et vomissements, diarrhées, hypersalivation, augmentation des sécrétions bronchiques et lacrymales, myosis.

2. Nicotiniques : crampes musculaires, fasciculations et contractions musculaires.

AMÉTHOPTÉRINE

Liste I.

Acide amino-4 méthyl-10 folique. Antimitotique du groupe des antifoliques. Spécialités : Méthotrexate, Novatrex (comprimés à 2,5 mg) ; Métoject (flacons injectables à 10 mg) et Méthotrexate Bellon (solutions injectables à 5, 25 et 50 et 500 mg) par voie SC, IM, IV, intra-artérielle, intrathécale. Nécessité d'une surveillance hématologique très stricte.

Indications et posologie

1. Leucémies aiguës. Traitement d'entretien : 15 à 25 mg/m²/semaine. Localisations méningées : 4 à 6 injections de 10 mg/m², voie intrarachidienne (prévention ou traitement curatif).

2. Lymphomes non hodgkiniens, chorio-épithéliome, tumeurs solides, ostéosarcomes. De très fortes doses (1 à 10 g/m²) peuvent être administrées par voie IV en quelques heures ; elles permettent d'obtenir une concentration sérique très élevée pendant un laps de temps court (jusqu'à 24-36 heures) à condition de fournir dès ce délai l'antidote sous forme d'acide folinique (voir ce mot) pendant 48 à 72 heures.

3. Polyarthrite rhumatoïde active et érosive de l'adulte, formes poly-articulaires actives et sévères de l'arthrite chronique juvénile en cas de réponse insuffisante aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, et rhumatisme psoriasique de l'adulte, en cas de non-réponse aux traitements conventionnels.

Voie orale : 10 mg/semaine, augmenter ensuite si nécessaire par paliers de 2,5 ou 5 mg jusqu'à 25 mg/mois avant de parler d'échec ou d'insuffisance de ce traitement. Apparition de l'efficacité du traitement qu'après quelques semaines. Voie SC ou IM : en cas d'inefficacité partielle ou d'intolérance (notamment digestive) du traitement ou de doute sur l'observance. Une supplémentation en acide folique, à dose équivalente de celle du méthotrexate, est proposée 48 heures avant la prise de méthotrexate. En cas de réponse insuffisante, il est possible de faire des associations avec les traitements de fond classiques ou avec les biothérapies.

Voir Taux thérapeutiques sanguins des médicaments (p. 373) et Médicaments chez l'insuffisant rénal (p. 384).

Effets secondaires

Aplasie médullaire, ulcérations des muqueuses digestives (interrompre provisoirement le traitement en cas d'ulcérations buccales, de douleurs ou de diarrhée, sanglante ou non), nausées, vomissements, insuffisance rénale, hépatite chronique cytolytique (surveiller les transaminases), alopecie réversible, fibrose pulmonaire diffuse.

Contre-indications

Grossesse, insuffisances rénale ou hépatique importantes.

AMIDONS

Les hydroxy-éthyl-amidons sont, actuellement avec les gélamines, les colloïdes les plus utilisés. Leur pouvoir d'expansion volémique est supérieur à 1 et la durée de leur effet de remplissage dépend du degré d'hydroxy-éthylation de l'amidon. Spécialités (poids moléculaires de 130 000 à 200 000) : Heafusine (solution à 6 et 10 %) ; Hyperhes, Pentastarch, Plasmohes Restorvol et Voluven (solutions à 6 %).

Indications

Remplissage vasculaire en urgence (états de choc hémorragique).

Posologie

Infusion initiale : 4 ml/kg en quelques minutes. Ne pas dépasser 33 ml/kg pendant les premières 24 heures.

Effets indésirables

Allergie (rare). Modifications de l'hémostase primaire. Lésions de néphrose osmotique réversibles.

AMINOGLYCOSIDES

Liste I.

Antibiotiques naturels ou semi-synthétiques composés de sucres aminés. Pas d'absorption digestive. Passage faible dans le liquide céphalorachidien. Élimination rénale. Administration exclusivement parentérale. Entrent aussi dans la composition de collyres (voir p. 104).

1. Mode d'action : inhibition de la synthèse protéique (interaction avec les ribosomes). Modification de la perméabilité membranaire et de la respiration bactérienne.

2. Mode de résistance : plasmidique par synthèse d'enzymes inactivatrices. Rarement chromosomiques (blocage de la fixation aux ribosomes). Diminution de la captation de l'antibiotique.

3. Spectre utile : staphylocoque, streptocoque, entérocoque si associé à une bêta-lactamine ; entérobactéries, autres bacilles à Gram négatif, incluant le bacille pyocyanique ; gonocoque, *Brucella*, *Listeria*, BK pour certains (amikacine). Ils sont peu actifs ou inactifs sur les streptocoques, les tréponèmes et les germes anaérobies.

4. Synergie d'action avec les bêta-lactamines, la vancomycine, la fosfomycine et la rifampicine.

5. Élimination biliaire et urinaire.

Indications

1. En monothérapie : pyélonéphrite (femme) ; urétrite gonococcique (spectinomycine).

2. En association : infections sévères (bacilles à Gram négatif, staphylocoque, listériose méningée, endocardite à streptocoque, pneumopathie chez l'éthylique, antibiothérapie empirique de l'immunodéprimé), brucellose.

Tableau 3. — Principaux dérivés des aminoglycosides.

DCI	SPÉCIALITÉS	PRÉSENTATION	VOIE/POSOLOGIE
Tobramycine	Nebcine, générique	flacons 25 et 75 mg	IM, IV : 3 mg/kg/j
Gentamicine	Gentamicine, Gentalline	flacons 10, 40, 80, 160 mg	IM, IV : 3 mg/kg/j
Nétilmicine	Nétromycine	amp 25, 50, 100, 150 mg	IM, IV : 4 à 6 mg/kg/j
Dibékacine	Débékacyl	flacons 75 mg	IM, IV : 3 mg/kg/j
Amikacine	Amikacine, Amiklin	flacons 50, 250 et 500 mg	IM, IV : 15 mg/kg/j
Spectinomycine	Trobicine	flacons 2 g	IM : 20 à 50 mg/kg/j
Isépamycine	Isépalline	flacons 100, 250 et 500 mg	IM, IV : 15 mg/kg/j

Posologie

Administration essentiellement par voie IM, mais possible par voie IV en courte perfusion. Espacement des doses unitaires à adapter en fonction de la clairance de la créatinine ; chez le sujet à fonction rénale normale, un espacement toutes les 12 heures, voire toutes les 24 heures,

est préférable pour diminuer la toxicité (voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384).

Contre-indications

Grossesse, myasthénie, hypersensibilité (voir Médicaments et allaitement, p. 396).

Effets indésirables

Néphrotoxicité réversible (favorisée par insuffisance hépatocellulaire). Toxicité cochléo-vestibulaire irréversible (voir p. 1482). Réactions allergiques.

AMIODARONE

Liste II.

Générique et spécialité (Cordarone) en comprimés à 200 mg et ampoules à 50 et 150 mg pour injection IV. Anti-arythmique de classe III (allongement de la phase 3 du potentiel d'action), de demi-vie très longue (20 à 100 jours). Après prise unique, l'effet thérapeutique est maximum au bout de 6 heures ; en traitement continu, l'équilibre entrée/sortie n'est atteint qu'au bout de 3 semaines. L'iode contenu dans la molécule interfère avec le métabolisme thyroïdien.

Indications

Anti-arythmique extrêmement puissant agissant sur tous les types d'arythmies : prévention des récurrences de tachycardie supraventriculaire et de tachycardie ventriculaire. Régularisation d'une fibrillation atriale persistante.

Posologie

La dose usuelle per os est de 200 mg par jour. En urgence, en milieu hospitalier, la dose de charge est de 30 mg/kg en une prise ; elle est efficace au bout de 6 heures. La voie IV est réservée à l'urgence, en milieu hospitalier ou pré-hospitalier, pour le traitement des arrêts cardiocirculatoires avec arythmies ventriculaires réfractaires.

Incidents et effets indésirables

1. Cardiaques. En dehors de quelques rares cas de torsades de pointes, l'amiodarone n'a pas d'effet arythmogène. Son effet bradycardisant sur le sinus et la conduction intranodale justifie la diminution des doses chez le sujet âgé, la prudence en cas de suspicion de maladie de l'oreillette et l'abstention ou l'arrêt en cas de bloc auriculo-ventriculaire, même nodal non appareillé.

2. Extracardiaques, fréquents : lucite justifiant de limiter l'exposition solaire et de protéger les parties exposées par un écran total ; dysthyroïdie, notamment hyperthyroïdie nécessitant l'arrêt de l'amiodarone et pouvant justifier une thyroïdectomie si la poursuite du traitement par l'amiodarone est vitale (doser la TSH avant traitement et tous les 3 à 6 mois) ; pneumopathie désaturante d'origine immunologique ; exceptionnellement neuropathie périphérique et insuffisance hépatocellulaire.

AMISULPRIDE

Liste I.

Benzamide antipsychotique, antiproductif à fortes doses (400-1 200 mg/j) proposé dans les schizophrénies paranoïdes et stimulant, désinhibiteur à faibles

doses (100-150 mg/j) dans les schizophrénies hébéphréniques ou de type « négatif ». Spécialité : Solian, en comprimés à 100, 200, 400 mg, de solution (1 mg = 100 mg) ou ampoules dosées à 200 mg (usage hospitalier).

Indications et posologie

Neuroleptique antipsychotique : traitement d'attaque d'un état psychiatrique aigu, 400 à 800 mg/j (posologie maximale de 1 200 mg/jour).

Effets indésirables

Chez la femme en période d'activité génitale, il entraîne souvent une aménorrhée, parfois une galactorrhée ; chez l'homme, peut survenir une gynécomastie. Comme tous les psychotropes, il peut être à l'origine d'une baisse de potentialités sexuelles et de prises de poids considérables.

AMNIO-INFUSION

Remplissage artificiel de la cavité amniotique à l'aide de sérum physiologique ou de Ringer Lactate chauffé à 35-37 °C. L'injection est effectuée préférentiellement par voie transcervicale en per-partum, par voie transabdominale en dehors du travail. La technique nécessite une asepsie chirurgicale. En raison du caractère invasif du prélèvement, une injection préventive de gammaglobulines anti-D est obligatoire chez les patientes Rhésus négatif.

Indications

1. Au cours du travail : découverte d'un oligoamnios ou anamnios associé à des anomalies du rythme cardiaque fœtal à type de ralentissement variables ; de réalisation simple, l'injection par perfusion de sérum physiologique chauffé se fait à l'aide d'un cathéter intra-utérin et permet en théorie une mobilisation du cordon ombilicale et une disparition des ralentissements variables (il s'agit de la seule indication retenue, pendant le travail, actuellement, sans que le bénéfice périnatal ait été démontré).

2. En dehors du travail :

a) dans les cas d'oligoamnios, permet d'obtenir une meilleure lisibilité échographique, de prélever du liquide amniotique pour caryotype, amnioculture à visée bactériologique ;

b) proposée pour corriger un oligoamnios associé à un laparoschisis afin d'éviter la compression des anses extériorisées et limiter l'effet irritant du liquide amniotique sur la paroi digestive.

Complications

Blessure du fœtus ou du cordon, surpression intra-utérine, troubles du rythme cardiaque fœtal, décollement placentaire, embolie amniotique, rupture des membranes voire utérine en cas d'utérus cicatriciel, infection.

AMODIAQUINE

Liste II.

Amino-4-quinoléine. Antipaludique de synthèse. Spécialité : Flavoquine en comprimés à 200 mg (amodiaquine chlorhydrate), contenant 153 mg d'amodiaquine base. Disponible en Afrique subsaharienne en association fixe à l'artésunate sous le nom de Coarsucam ou d'ASAQ.

Indications

Traitement des accès palustres. L'amodiaquine garde une assez bonne activité sur les souches chloroquino-résistantes.

Posologie

Dose totale en trois jours de 35 mg/kg, dont 15 mg/kg le premier jour, puis 10 mg/kg/j les deux jours suivants, toujours en deux prises par jour.

Incidents

Agranulocytose, toxicité hépatique en prises prolongées (contre-indication à la chimioprophylaxie), troubles digestifs, lésions cornéennes et rétiniennes en cas de traitement prolongé, nécessitant une surveillance ophtalmologique.

AMOROLFINE

Dérivé de la morpholine. Spécialité : Locéryl. N'existe que sous forme de vernis onguéal. Très efficace contre les agents usuels ou occasionnels d'onychomycoses : les levures, les dermatophytes, les moisissures (*Scopulariopsis*) et les dématiés (*Alternaria*, *Cladosporium*).

Indications

Traitement des onychomycoses sans atteinte matricielle.

Posologie

Appliquer le vernis sur les ongles atteints 1 à 2 fois par semaine durant 6 à 9 mois.

Effets indésirables

Exceptionnellement sensation de brûlure dans la zone péri-unguéale.

AMPHOTÉRICINE B

Liste I.

Liste II (lotion).

Antibiotique antifongique isolé des milieux de culture de *Streptomyces nodosus*. Activité fongistatique puissante et fongicide modérée. Spécialité : Fungizone en ampoules injectables à 50 mg, suspension buvable à 100 mg/ml, lotion à 3 %, gélules à 250 mg.

Aux doses habituellement conseillées (0,7 à 1 mg/kg), la concentration plasmatique est de 1,8 à 3,5 µg/ml, pendant une vingtaine d'heures après l'administration du produit. La concentration minimale inhibitrice sur les souches de champignons habituellement pathogènes est comprise entre 0,03 et 1 µg/ml. Faible élimination rénale (3 à 5 %) et biliaire (0,8 à 14 %). Métabolites non connus. Faiblement soluble, la reconstitution fournit une suspension colloïdale excluant l'utilisation de filtres, et rapidement dégradée par la lumière, nécessitant la protection du produit pendant les manipulations et la perfusion. Les formulations lipidiques sont moins néphrotoxiques mais d'un coût plus élevé.

Spécialités : Ambisome (liposomale), Abelcet (complexes lipidiques).

Indications

La toxicité importante de l'amphotéricine fait réserver son emploi au traitement des infections fongiques sévères.

1. Voie parentérale : candidoses viscérales ou systémiques, histoplasmoses, coccidioïdomycoses, cryptococcoses, blastomycoses, mucormycoses, aspergilloses, sporotrichose.

2. Voie locale ou digestive : candidoses buccales, digestives, vaginales.

3. L'Ambisome peut être utilisée en première intention dans le traitement de la leishmaniose viscérale.

Posologie

En raison de sa toxicité, l'amphotéricine est d'un maniement délicat et ne peut être utilisée qu'en milieu hospitalier en perfusion intraveineuse, diluée dans du sérum glucosé à une concentration ne dépassant pas 10 mg/100 ml. Il est prudent de commencer par une dose-test de 1 mg pendant 1 à 30 minutes. La posologie conseillée est de 1 mg/kg/j administrée en 6 à 10 heures, en ne dépassant pas une dose totale de 4 g. Surveiller avec soin la fonction rénale pendant toute la durée du traitement, qui doit souvent être prolongé plusieurs semaines ou mois selon le type de mycose.

Contre-indication

L'insuffisance rénale contre-indique en principe l'usage de l'amphotéricine B. Utiliser dans ce cas les formulations lipidiques. Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

Accidents

L'injection d'amphotéricine est très souvent suivie de malaise, de frissons, de fièvre et parfois de choc sévère. Le danger majeur de l'amphotéricine est sa grande toxicité rénale. Des accidents d'hypokaliémie, de rhabdomyolyse avec myoglobinurie, de toxicité hématologique, hépatique ont été rapportés.

AMSACRINE

Liste I.

Syn : m-AMSA. Cytostatique du groupe des agents intercalants. Inhibe la synthèse de l'ADN des cellules en cycle (phase S et G₂), métabolisé par le foie et éliminé par la bile principalement. Spécialité : Amsalyo, réservé aux hôpitaux et aux collectivités. Présenté en ampoules injectables de 75 mg pour l'usage IV strict.

Indication et posologie

Leucémies aiguës lymphoïdes et myéloïdes : 100 à 200 mg/m²/j pendant 5 jours.

Effets indésirables

Toxicité cardiaque imposant la surveillance par moniteur lors des périodes d'administration du produit.

ANAGRÉLIDE

Liste I.

Cytostatique à effet plaquettaire prédominant selon un mécanisme encore incomplètement élucidé (inhibition des phosphodiesterases III). Spécialité : Xagrid, comprimés à 0,5 mg.

Indications

Thrombocytémie essentielle, syndromes myéloprolifératifs avec augmentation des plaquettes non contrôlées par le traitement de fond.

Posologie

1 à 3 mg/j.

Effets indésirables

Prise de poids. Troubles du rythme (effet inotrope positif). Toxicité hépatique et rénale (surveiller ces fonctions et réduire les doses, voir tableau 96, p. 385). Toxicité hématologique modérée (anémie).

ANAKINRA

Liste I.

Antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (IL-1), cytokine ayant un rôle important dans l'inflammation et le remodelage tissulaire de nombreuses maladies rhumatologiques. Spécialité : Kineret, ampoules-seringues à 100 mg, à conserver entre 2° et 8 °C.

Indications

Polyarthrite rhumatoïde, en association avec le méthotrexate.

Proposé aussi dans la maladie de Still de l'adulte, dans l'arthrite juvénile idiopathique à forme systémique, dans certaines maladies « orphelines » (maladie périodique et « syndromes périodiques »), et dans les cas de goutte résistant aux traitements classiques.

Posologie

Voie sous-cutanée : 100 mg/j chez l'adulte, 1 à 2 mg/kg/j chez l'enfant.

Contre-indications

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).

Effets indésirables

Réaction inflammatoire au site d'injection ; développement d'une complication infectieuse.

ANALGÉSQUES MORPHINOMIMÉTIQUES

Médicaments destinés à l'anesthésie-réanimation. Ils ne doivent être utilisés que par des médecins ou des infirmiers formés aux techniques de l'anesthésie. Les principaux analgésiques morphinomimétiques sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4. — *Analgésiques morphiniques et morphinomimétiques.*

DCI	SPÉCIALITÉ	PUISSANCE	POSOLOGIE	DURÉE D'ACTION
Morphine	Morphine	1	Titration* (2-3 mg/5 minutes)	4-6 h
Fentanyl	Fentanyl	100	1-5 mg/kg	1-3 h
Alfentanil	Rapifen	20	5 à 40 mg/kg	30-40 min
Sufentanil	Sufenta	200	0,2 à 2 mg/kg	1-3 h
Rémifentanyl	Ultiva	1 000	0,5 à 1 mg/kg	< 30 min

* Basée sur une évaluation par échelle analogique tenant compte de la durée de la sédation.

Indications

Réalisation des actes douloureux et de tous types de chirurgie. Le choix du produit dépend de l'importance de la composante douloureuse de l'acte réalisé. Ils sont utilisés par voie IV tout au long de l'acte opératoire en perfusion continue par pousse seringue. Certains morphinomimétiques peuvent être utilisés par voie péridurale ou intrarachidienne dans des conditions bien particulières. Tous les morphinomimétiques sont bien tolérés sur le plan cardiovasculaire, mais peuvent diminuer le tonus sympathique (bradycardie).

Posologie

La posologie tient compte de la sensibilité des patients (titration) et de la durée de l'intervention.

Effets indésirables

Tous les morphinomimétiques sont de puissants déprimeurs de la fonction respiratoire et générateurs d'apnée. Il convient de surveiller la fonction respiratoire et d'assurer le contrôle des voies aériennes (ventilation au masque, intubation trachéale notamment). L'antagonisation de l'action des morphinomimétiques, et notamment de la dépression respiratoire, repose sur l'utilisation de naloxone (Narcane, ampoule de 0,4 mg/ml). Cette antagonisation entraîne, parallèlement à l'amélioration de fréquence respiratoire, la réapparition des douleurs et des réactions neurovégétatives (tachycardie – hypertension) qu'entraîne la levée de l'analgésie.

ANDROGÈNES

Liste II.

Hormones stéroïdes ayant des propriétés virilisantes et anabolisantes, normalement sécrétées par le testicule (testostérone surtout) et, à un moindre degré, par l'ovaire (Δ^4 -androstènedione surtout) et la surrénale (Δ^4 -androstènedione, DHA libre et sulfo-conjugée). La testostérone est l'androgène le plus puissant ; elle agit au niveau de la plupart de ses organes-cibles après avoir été transformée par l'enzyme 5- α -réductase en dihydrotestostérone (DHT) qui a 5 fois plus d'affinité pour son récepteur.

Indications et posologie

1. Hypogonadisme masculin, traitement substitutif par la testostérone. Soit esters injectables par voie IM : énanthate (Androtardyl), 250 mg tous les 10 à 15 jours, ou undécanoate (Nebido), 1 000 mg toutes les 10 à 14 semaines, soit transdermique (Androgel, 2,5-10 g/j ou Testopatch, dispositifs de 30, 45 ou 60 cm² à renouveler tous les 2 jours). L'undécanoate de testostérone administré par voie orale (Pantestone, 1 à 3 comprimés par jour) et la dihydrotestostérone (Andractim, 5 à 10 g de gel à appliquer 3 fois/semaine) sont moins utilisés dans cette indication : le premier en raison d'une pharmacocinétique variable, la seconde car elle ne se métabolise pas, comme le fait la testostérone, en œstradiol dont le taux faible chez l'homme serait important pour la trophicité osseuse.

2. Gynécomastie : Andractim gel, 5 g/j, appliqué localement pendant 2 à 3 mois.

3. Aplasie médullaire peu sévère ou en complément des traitements immunosuppresseurs : on utilise plus souvent la noréthandrolone (Nilevar) 1 à 2 mg/kg/j (efficacité progressive en plusieurs semaines ou mois).

Contre-indications

Cancer prostatique, adénome prostatique, insuffisance cardiaque, rénale et hépatocellulaire sévères, cancer du sein chez l'homme.

Effets secondaires

Prise de poids, acné, hépatotoxicité avec les androgènes synthétiques, gynécomastie (sauf avec la dihydrotestostérone).

ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

Acte médical permettant la réalisation d'interventions douloureuses, chirurgicales ou non. Le sujet est inconscient et protégé contre la survenue d'épisodes de mémorisation ainsi que des conséquences générales de la stimulation nociceptive dont l'intensité varie en fonction de l'acte opératoire. Une anesthésie générale associe le plus souvent un agent hypnotique induisant la perte de conscience et l'absence de mémorisation, un morphinique pour lutter contre la douleur et un relaxant musculaire ou curare pour provoquer un relâchement musculaire facilitant le déroulement de l'intervention (chirurgie abdominale notamment). Cette association hypnotique, analgésique, curare définit l'anesthésie dite balancée.

Voir Analgésiques morphinomimétiques, Anesthésiques par inhalation (Anesthésiques halogénés, Protoxyde d'azote), Curare et curarisants de synthèse.

ANESTHÉSIE LOCALE ET LOCORÉGIONALE

Acte médical visant à abolir la sensation douloureuse en bloquant la transmission de l'influx nerveux par les voies sensibles à différents niveaux : peau et tissu cellulaire sous-cutané (anesthésie locale par infiltration), au niveau d'un tronc nerveux (anesthésie tronculaire), au niveau d'un plexus brachial ou lombaire (anesthésie plexique) ou au niveau de la moelle épinière (anesthésie péridurale, rachianesthésie).

En fonction de leur formule chimique, deux grandes familles d'anesthésiques locaux sont distinguées :

1. les amino-esters (procaïne, tétracaïne) ;
2. les amino-amides, les plus utilisés en raison de leurs moindres inconvénients allergiques (articaïne, bupivacaïne, lévobupivacaïne, lidocaïne, mépivacaïne, ropivacaïne, prilocaïne + lidocaïne [crème EMLA]).

Indications

1. Anesthésie topique au niveau des muqueuses.
2. Anesthésie par infiltration sous-cutanée ou intra-articulaire.
3. Anesthésie plexique : plexus brachial par différentes voies (inter-scalénique, sus-claviculaire, axillaire).
4. Anesthésie tronculaire : administration de l'anesthésique local à proximité d'un tronc nerveux (ulnaire, médian, sciatique...).
5. Anesthésie par voie rachidienne.
6. Anesthésies péridurale ou épidurale (dans l'espace péridural).
7. Rachianesthésie : l'anesthésique local est administré dans le liquide céphalorachidien.
8. Anesthésie par voie caudale chez l'enfant : l'anesthésique local est injecté par l'hiatus sacré autour du cul-de-sac dural.

Effets indésirables

Les techniques d'anesthésie locorégionale relèvent de la compétence de médecins spécialistes. Elles doivent être réalisées dans des structures disposant de tous les moyens pour faire face à une situation d'urgence.

1. Liés au geste technique lui-même : ponction vasculaire ou nerveuse accidentelle, accidents neurologiques par injection intravasculaire accidentelle, pneumothorax après ponction accidentelle de la plèvre lors des blocs plexiques réalisés par voie sus-claviculaire. Hématomes compressifs de la moelle après abord rachidien. Ce risque fait contre-indiquer ces techniques chez des patients présentant des troubles congénitaux ou acquis de l'hémostase.

2. Liés aux anesthésiques locaux : réactions allergiques fréquentes avec les amino-esters, exceptionnelles avec les amino-amides. Surdosage : lipothymie, état de mal convulsif, troubles du rythme ventriculaire ou de la conduction et possibilité de dépression cardiaque grave voire d'arrêt circulatoire. Ces accidents peuvent survenir avec tous les anesthésiques locaux, mais sont particulièrement graves avec la bupivacaïne. En cas d'arrêt cardiaque en rapport avec un anesthésique local, la ressuscitation cardio-pulmonaire doit être prolongée (voir tableau 191, p. 1269).

ANESTHÉSIE PÉRIDURALE

Acte médical consistant à injecter un anesthésique local dans l'espace initialement virtuel situé entre le canal rachidien et la dure-mère. Elle diffère de la rachianesthésie où l'anesthésique local est injecté directement dans le LCR. L'abord de cet espace est fait généralement au niveau lombaire (analgesie obstétricale) mais aussi au niveau thoracique (analgesie post-opératoire en chirurgie abdominale ou thoracique). La ropivacaïne et la lévobupivacaïne sont les anesthésiques les plus utilisés. Un bloc sensitivomoteur, d'intensité variable est ainsi obtenu. Les effets dépendent des concentrations utilisées, du type de patient.

Indication

Analgesie chez la parturiente durant la phase de travail de l'accouchement par voie basse, mais aussi en cas de césarienne.

Technique

1. Mise en place d'une voie d'abord veineuse utilisée pour le remplissage vasculaire ou l'administration de médicaments vaso-actifs (éphédrine ou phényléphrine).

2. Le sujet est placé en position assise ou en décubitus latéral gauche s'il s'agit d'une parturiente. La peau est désinfectée et une anesthésie locale est pratiquée dans l'espace inter-épineux avec de la lidocaïne à 1 %.

3. La ponction de l'espace est réalisée avec une aiguille spécifique, légèrement recourbée, l'aiguille de Tuohy, montée avec une seringue vissée, également spécifique, remplie de sérum physiologique (mandrin liquide). L'aiguille progresse doucement dans l'espace jusqu'au ligament jaune. Le déplacement soudain du piston dans la seringue ou perte de résistance indique que le ligament jaune a été franchi et que l'espace péridural est atteint. L'absence de reflux de LCR dans la

seringue après aspiration douce indique que la dure-mère n'a pas été franchie.

4. Après une dose-test (lidocaïne 20 mg/ml, adrénalinée, 2 ml) permettant de dépister un passage intravasculaire ou sous-arachnoïdien, l'anesthésique local peut être injecté lentement et de manière fractionnée dans l'espace, la hauteur et l'intensité de l'anesthésie réalisée étant fonction de la nature et de la quantité d'anesthésique local injectée, mais aussi de la position du patient. Un cathéter peut être introduit par l'aiguille et poussé de 3 à 4 cm dans l'espace péri-dural ; il permet de pratiquer des réinjections fractionnées ou une administration continue à la seringue électrique de l'anesthésique local (analgesie obstétricale notamment). Un filtre antibactérien est placé sur le cathéter pour éviter une contamination.

Indications

1. Analgesie obstétricale pour l'accouchement par voie basse.
2. Césarienne quand celle-ci est indiquée avec une péridurale mise en place.
3. Analgesie post-opératoire en chirurgie abdominale majeure et thoracique.

Contre-indications

Trouble d'hémostase ou traitement anticoagulant, hypovolémie (risque de désamorçage cardiaque) ; infection cutanée.

Surveillance

Les précautions à prendre sont les mêmes que lors d'une anesthésie générale. Le matériel de ventilation, d'aspiration et les drogues d'urgence doivent être prêts pour prendre en charge un éventuel accident. Surveillance stricte, toutes les 5 minutes au début, de la pression artérielle, dont la chute peut être prévenue par un remplissage préalable par cristalloïdes et traitée par l'injection de vasopresseurs comme l'éphédrine ou la phényléphrine en titration.

Incidents – Accidents

Impossibilité technique de ponction. Ponction accidentelle de la dure-mère avec rachianesthésie totale obligeant à des manœuvres de réanimation cardiorespiratoires si l'injection d'anesthésique local est effective. Le sang lors de la ponction invite à changer de technique ou à pratiquer une ponction à un autre niveau. Analgesie insuffisante obligeant à un complément par voie intraveineuse ou à pratiquer une nouvelle ponction. La ponction accidentelle de la dure-mère peut entraîner des céphalées, dont le traitement peut nécessiter l'injection dans l'espace péri-dural de 10 à 15 ml de sang du patient destiné à obturer la fuite de LCR entraînée par la brèche dure-mérienne.

ANESTHÉSQUES HALOGÉNÉS

Les anesthésiques halogénés actuellement utilisés ont remplacé l'halothane en raison de leurs propriétés pharmacocinétiques (métabolisme hépatique réduit, vitesse d'élimination) ou pharmacodynamiques (actions sur le système cardiovasculaire) plus intéressantes. Ils sont néanmoins tous contre-indiqués chez les patients susceptibles d'hyperthermie maligne. Présentés sous forme liquide, ils

sont délivrés sous forme de vapeur par voie pulmonaire grâce à des évaporateurs calibrés spécifiques à chacun. Au cours d'une anesthésie, des analyseurs à infra-rouge permettent de connaître en permanence leur concentration dans le mélange inhalé et exhalé. Les spécialités et les caractéristiques des produits disponibles sont détaillées dans le tableau 5.

Tableau 5. — Anesthésiques halogénés.

DCI	SPÉCIALITÉ	CAM %	MÉTABOLISME HÉPATIQUE	ÉLIMINATION
Isoflurane	Forène	1,2	0,2 %	± Rapide
Desflurane	Suprane	6,0	0,02 %	Rapide
Sévoflurane	Sévorane	2,0	2-5 %	Rapide

CAM % : Concentration alvéolaire minimale – reflet de la puissance de l'anesthésique.

Indications

Entretien de l'anesthésie, les modifications de concentration sur l'évaporateur permettant d'adapter la profondeur de l'anesthésie aux différents temps opératoires avec une bonne stabilité hémodynamique.

Effets indésirables

1. Toxicité hépatique. Elle dépend des métabolites. Ce risque est considérablement diminué avec les nouveaux halogénés à métabolisme hépatique réduit.

2. Toxicité rénale. Liée aux ions fluor, elle serait possible avec le sévoflurane, mais semble extrêmement rare.

Contre-indications

Tous les anesthésiques halogénés sont contre-indiqués en cas de suspicion de sensibilité à l'hyperthermie maligne : myopathie d'origine génétique, en rapport avec un déficit d'un récepteur de la cellule musculaire striée squelettique et qui permet le recaptage intracytoplasmique du calcium. Le phénotype est révélé par l'exposition aux agents halogénés.

ANGIOPLASTIE

Dilatation artérielle endoluminale réalisée par une sonde à ballonnet, introduite par voie fémorale selon la technique de Seldinger. Le cathéter est monté au contact de la zone sténosée franchie par un guide métallique. Un ballonnet monté sur une autre sonde est alors placé de part et d'autre de la sténose et plusieurs insufflations sont faites à une pression de 6 à 10 atmosphères (brièvement en position coronarienne). L'angioplastie permet de laminier l'athérome en créant souvent une dissection partielle de l'artère et sans provoquer d'embolie distale du matériel athéromateux. Un nouveau chenal est ainsi créé et une nouvelle tunique endartérielle se crée en quelques mois, période pendant laquelle des anticoagulants ou antiagrégants sont nécessaires. Certaines occlusions complètes peuvent être forcées par une sonde à laser (le problème est de diriger la sonde dans l'axe du vaisseau). Par le chenal ainsi créé est montée une sonde à ballonnet.

Les principaux domaines d'application sont l'angioplastie coronarienne, rénale, ilio-fémorale, carotidienne.

I. ANGIOPLASTIE CORONARIENNE

Syn : angioplastie transluminale (ATL) coronarienne ; dilatation coronaire au ballon ou, le plus souvent, avec déploiement d'un stent (endoprothèse coronaire).

L'angioplastie coronaire est devenue la méthode privilégiée de revascularisation myocardique. Le taux de succès primaire est supérieur à 95 % ; la mortalité est de 0,2 %. Un infarctus du myocarde précoce (élévation des CPK) survient dans 4 à 5 % des cas. Le risque de resténose dans un délai de 6 mois à 5 ans est de 40 % après angioplastie au ballon, 20 % avec utilisation d'un stent nu et de 5 à 7 % en cas de stent actif. Ces chiffres varient en fonction du caractère programmé ou en urgence de l'angioplastie, notamment en cas d'angioplastie pour infarctus myocardique aigu, ainsi qu'en fonction de la complexité des lésions coronaires traitées. Le taux de thrombose précoce d'un stent s'est effondré depuis la standardisation du traitement antiagrégant plaquettaire.

Technique

1. Immédiatement précédée de l'injection IV de 250 mg d'acide acétylsalicylique.

a) Si programmée, elle est préparée, pendant 2 à 3 jours par l'administration orale de 250 mg d'acide acétylsalicylique et de 300 à 600 mg de clopidogrel.

b) En urgence, elle est habituellement associée à une perfusion IV d'un antagoniste anti-GP IIb/IIIa.

2. L'angioplastie est le plus souvent complétée, après dilatation au ballon ou de première intention, par le déploiement endocoronaire d'un stent : il s'agit d'une structure métallique à maillage complexe qui réduit le risque de resténose, surtout lorsque le stent est actif par enrobage avec un médicament antimétabolique qui limite la prolifération cellulaire ; la prévention de l'infarctus du myocarde par thrombose aiguë du stent nécessite un traitement antiagrégant plaquettaire oral par 250 mg d'acide acétylsalicylique et 75 à 150 mg de clopidogrel (ou ticlopidine en cas d'allergie au clopidogrel), prolongé pendant un mois en cas de stent nu et pendant 6 à 12 mois en cas de stent actif.

En cas de lésion calcifiée, l'angioplastie peut être immédiatement précédée par une procédure de Rotablator intraluminal. En cas de lésion sténo-thrombotique d'un greffon, le geste est associé à une protection distale (parapluie) limitant le risque d'embolie.

Indications

En dehors des thromboses coronaires chroniques, toutes les lésions coronaires sur des artères d'un calibre supérieur à 2,5 mm sont accessibles par angioplastie, y compris les sténoses du tronc commun de la coronaire gauche et les lésions de bifurcation.

1. Angor stable et syndromes coronaires aigus, avec ou sans infarctus.

2. Infarctus myocardique aigu : angioplastie indiquée d'emblée avant la 6^e heure et, jusqu'à la 12^e heure en cas de persistance de la douleur ainsi qu'en cas d'échec de thrombolyse.

3. Resténoses, y compris sur stent : nouvelle angioplastie avec ou sans implantation d'un ou plusieurs stents.

Complications

Rupture (exceptionnelle) ou dissection artérielle, colmatées par l'aveuglement de la lésion par un stent couvert. Infarctus du myocarde

par occlusion d'une branche collatérale ou embolie distale, notamment en cas de syndrome coronaire aigu et d'angioplastie non protégée d'une lésion athéro-thrombotique d'un greffon veineux. Thrombose aiguë d'un stent par résistance au traitement antiagrégant plaquettaire ou plus souvent par erreur d'administration ou arrêt prématuré du traitement antiagrégant plaquettaire. Resténose coronaire.

II. ANGIOPLASTIE CAROTIDIENNE

Moyen de recours en cas de contre-indication à la chirurgie en prévention secondaire d'un accident ischémique cérébral. Environnement pharmacologique identique à celui de l'angioplastie coronarienne.

ANTAGONISTES ANTI-GPIIb/IIIa

Substances ayant pour propriété de bloquer le récepteur plaquettaire IIb/IIIa, et donc la liaison plaquette-fibrinogène selon deux mécanismes :

1. Par inhibition immunologique, anticorps monoclonal anti-IIb/IIIa : abciximab (Réopro, solution injectable IV, flacons de 2 à 10 mg).

2. Par antagonisme direct, non immunologique, de ce récepteur : eptifibatide (Integrilin, solution injectable à 0,75 et 2 mg/ml), tirofiban (Agrastat, solution injectable à 0,75 et 2 mg/ml).

Indications

1. Angioplastie coronaire à risque en association à l'acide acétylsalicylique et à l'héparine.

2. Infarctus du myocarde précoce chez les patients atteints d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q, dont le dernier épisode de douleur thoracique est survenu au cours des 12 heures précédentes et s'accompagne de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques.

Posologie

1. Abciximab : bolus IV de 0,25 mg/kg suivi d'une perfusion IV de 10 µg/min pendant 12 heures.

2. Tirofiban : bolus IV de 0,4 µg/kg/min en 30 minutes suivi d'une perfusion de 0,1 µg/kg/min jusqu'à 72 heures.

3. Eptifibatide : bolus IV de 180 µg/kg, suivi d'une perfusion continue de 2 µg/kg/min jusqu'à 72 heures.

Contre-indications

Antécédent d'accident vasculaire cérébral ; traumatisme crânien et chirurgie majeure récente ; hypertension artérielle sévère non contrôlée ; défauts constitutionnels ou acquis de l'hémostase ; insuffisance rénale sévère.

Probabilité d'une hypersensibilité lors d'une 1^{re} administration (abciximab).

Effets indésirables

Hémorragies mineures et majeures par thrombopénie nécessitant une surveillance toutes les 6 heures de la numération plaquettaire et la transfusion de plaquettes si le nombre de plaquettes est inférieur à 50 000/mm³.

ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR DE L'ANGIOTENSINE II

Groupe de médicaments agissant en se liant aux récepteurs de type AT1 de l'angiotensine II, présents sur les cellules musculaires lisses des artérioles, des surrénales, du rein et du cœur. Il en résulte une élévation de l'activité de la rénine plasmatique et de la sécrétion de l'angiotensine II plasmatique (sans effet pharmacodynamique) et une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Le blocage de l'effet de l'angiotensine II a pour résultat un effet vasodilatateur puissant et une diminution de la prolifération des cellules musculaires lisses. Les formes disponibles sont indiquées dans le tableau 6.

Tableau 6. — Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	POSOLOGIE
Candesartan	Atacand, Kenzen	cp 4, 8, 16, 32 mg	4 à 32 mg/j
Irbesartan	Aprovel	cp 75, 150, 300 mg	75 à 300 mg/j
Losartan	Cozaar	cp 50, 100 mg	50 à 100 mg/j
Telmisartan	Micardis, Pritor	cp 20, 40, 80 mg	20 à 80 mg/j
Valsartan	Nisis, Tareg	cp 40, 80, 160 mg	40 à 160 mg/j
Éprosartan	Teveten	cp 300 mg	300 à 600 mg/j
Olmésartan	Altéis, Olmetec	cp 10, 20, 40 mg	10 à 40 mg/j

Indications

Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque (en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine).

Contre-indications

Sténose bilatérale des artères rénales ou sténose unilatérale sur rein unique.

Effets indésirables

Insuffisance rénale aiguë en cas de sténose des artères rénales, en particulier si sténose bilatérale ou sur rein unique.

Aggravation d'une insuffisance rénale et risque d'hyperkaliémie chez les malades en déplétion hydro-sodée sous diurétiques. Chez l'insuffisant rénal chronique, une surveillance attentive de la fonction rénale et de la kaliémie est nécessaire.

ANTALGIQUES

Syn : analgésiques. Médicaments ayant pour propriété d'atténuer ou d'abolir la sensation douloureuse sans provoquer la perte de conscience. Selon leur mode d'action, sont distingués les antalgiques centraux et périphériques.

I. ANTALGIQUES PÉRIPHÉRIQUES

Syn : antalgiques de palier 1. Ils regroupent le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'acide acétylsalicylique (voir chacun de ces mots). La noramidopyrine n'est plus disponible en raison des accidents d'agranulocytose fréquents et graves.

II. ANTALGIQUES CENTRAUX

Ils sont classés selon leur puissance et leur mécanisme d'action :

1. Opiïdes faibles (agonistes purs) ou antalgiques de palier 2 : codéine, tramadol.

2. Opiïdes forts, ou antalgiques de palier 3 :

a) agonistes partiels (buprénorphine) ;

b) agonistes-antagonistes (nalbuphine, pentazocine) ;

c) agonistes purs. Leur chef de file est la morphine. De nombreux analogues morphiniques entrent dans ce groupe. La mise en évidence de récepteurs spécifiques et d'agonistes endogènes (endorphine, enképhalines) ouvre des perspectives de produits de plus en plus actifs et spécifiques. Les principales formes utilisables en thérapeutique sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7. — Principales formes d'antalgiques centraux.

DCI	SPÉCIALITÉ, PRÉSENTATION	VOIE	POSOLOGIE	EFFETS SECONDAIRES*	LISTE
PALIER 2					
Codéine	Codenfan, sirop 1 mg/ml	Per os	2 à 4 mg/kg/j	Constipation, dépression respiratoire, broncho- spasme	Liste I
Dihydro- codéine	Dicodin, cp LP 60 mg		120 mg/j		
Buprénor- phine	Temgésic, cp 0,2 mg amp inj 0,3 mg/ml	Per os SC, IM, IV	0,2 à 1,2 mg/j	Somnolence, nausées, sueurs	Liste I
Tramadol	Topalgic, Contramal, Zamudol, gél 50 mg, cp LP 100, 150, 200 mg amp inj à 100 mg	Per os IV lente	200 à 400 mg/j	Troubles psychiques, convulsions, constipation, sécheresse buccale	Liste I
Néfopam	Acupan, amp inj 20 mg	IM, IV lente	80 à 120 mg/j	Somnolence, nausées, sueurs	Liste I
PALIER 3					
Morphine (Chlor- hydrate)	Amp inj 1, 10, 20, 50 et 100 et 400 mg Sol buv 1 et 2 mg/ml	SC, IM, IV, péridurale, intrathécale Per os	10 à 200 mg/j 2 à 12 mg/j 0,1 à 0,4 mg/j 10 à 120 mg/j	Constipation, euphorie, myosis, dépression respiratoire	Stupéfiant : règle des 7 jours règle des 28 jours

* Voir Intoxication par les stupéfiants, p. 1283.

** Les formes utilisables pour l'anesthésiologie sont signalées dans la rubrique Analgésiques morphinomimétiques.

Tableau 7. — Principales formes d'antalgiques centraux. (suite)

DCI	SPÉCIALITÉ, PRÉSENTATION	VOIE	POSOLOGIE	EFFETS SECONDAIRES*	LISTE
(Sulfate)	Moscontin, Skénan, cp 10, 30, 60, 100 et 200 mg Kapanol, cp 20, 50 et 100 mg Actiskénan, gél 5, 10, 20 30 mg Sévrédol, cp 10 et 20 mg	Per os	10 à 120 mg/j		règle des 28 jours
Oxycodone	Oxycontin, gél 5,10, 20, 40 et 80 mg Oxynorm, gél 5,10, 20 mg, sol inj 10 et 50 mg/ml	Per os SC, IM, IV	20 à 80 mg/j 0 à 40 mg/j	Constipation, euphorie, myosis, dépression respiratoire	Stupéfiant : règle des 28 jours
Fentanyl**	Durogésic	Percutanée	Patches 12, 25, 50, 75, 100 µg/h	Constipation, dépression respiratoire rétention urinaire	Stupéfiant : règle des 28 jours, délivrance 14 jours
Péthidine	Péthidine, amp inj à 100 mg	IM, SC	0,1 à 0,3 g/j	Myosis, Dépression cardiorespira- toire	Stupéfiant : règle des 7 jours

* Voir Intoxication par les stupéfiants, p. 1283.

** Les formes utilisables pour l'anesthésiologie sont signalées dans la rubrique Analgésiques morphinomimétiques.

ANTHRACYCLINES

Liste I.

Antibiotiques obtenus à partir de souches de *Streptomyces* ou produits par synthèse. Leur effet antitumoral est lié à leur propriété de s'intercaler entre les brins d'acide désoxyribonucléique lors de sa synthèse. Ils sont donc actifs principalement à la phase S du cycle cellulaire. Ils ont en commun une importante toxicité hématologique, et surtout cardiaque, justifiant une surveillance rigoureuse de la fraction d'éjection systolique (voir tableau 8).

Tableau 8. — Principales anthracyclines disponibles.

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	TOXICITÉ CARDIAQUE
Daunorubicine	Cérubidine	amp inj 20 mg	600 mg/m ²
Doxorubicine	Adriblastine	amp inj 10 et 50 mg	550 mg/m ²
Épirubicine	Farmorubicine	amp inj 10 et 50 mg	900 mg/m ²
Idarubicine	Zavedos	gél 5, 10, 25 ; amp inj 5 et 10 mg	93 mg/m ²
Pirarubicine	Théprubicine	amp inj 10, 20 et 50 mg	600 mg/m ²

Indications

1. Hémopathies malignes aiguës (toutes).
2. Lymphomes non hodgkiniens, sarcomes ostéogéniques, neuroblastome, tumeurs du sein, ovaire, vessie, bronches, thyroïde (doxorubicine, épirubicine).

Effets indésirables

Nécrose cutanée en cas d'injection extravasculaire. Toxicité hématologique aiguë, dose-dépendante. Vomissements. Toxicité myocardique aiguë et chronique. Diarrhée, vomissements, alopecie, pigmentation unguéale, azoospermie. Risque de myélodysplasie et de leucémies secondaires.

Contre-indications

Grossesse, allaitement, insuffisance cardiaque.

ANTI-ACIDES

Les principales qualités d'un « bon » anti-acide sont l'importance du pouvoir neutralisant des ions H^+ , mais aussi la rapidité et la durée d'action, la zone de pH d'activité maximale, l'absence d'effet rebond. Préférer les suspensions aux comprimés ou tablettes. Nombreuses spécialités : Maalox, (hydroxyde d'aluminium et de magnésium), Phosphalugel (phosphate d'aluminium), Rennie (carbonate de calcium et de magnésium)... Existents en comprimés, tablettes ou suspension buvable. Nombreuses associations (alginates, silicones).

Voir aussi Pansements gastro-intestinaux.

Indications

Traitement symptomatique des signes fonctionnels du reflux gastro-œsophagien, de certaines gastrites et des dyspepsies (effet placebo).

Posologie

Elle varie avec l'anti-acide utilisé. La prise se fera systématiquement 1 heure et éventuellement 3 heures après la fin des repas, ou au moment des symptômes.

Effets indésirables

1. Déplétion phosphorée. L'utilisation de l'hydroxyde d'alumine chez l'insuffisant rénal chronique dans le but d'abaisser la phosphorémie n'a plus d'indication en raison de ses dangers à long terme : encéphalopathie et surtout ostéopathie aluminiques.

2. Sels de calcium : hypercalcémie, lithiase rénale et néphrocalcinose. Sels de magnésium : diarrhée. Phosphate d'aluminium : constipation. Certaines spécialités contiennent des quantités notables de saccharose ou de sodium.

Interactions médicamenteuses

Réduction ou retard de l'absorption de nombreux médicaments : respecter un intervalle de 2 et même 4 heures (fluoroquinolones) entre les prises. Augmentation de l'excrétion rénale des salicylés.

ANTI-AGRÉGANTS PLAQUETTAIRES

Ces médicaments ont pour propriété d'inhiber les mécanismes de l'agrégation plaquettaire. Ils sont proposés dans les situations où le rôle des plaquettes dans le déclenchement d'un processus thrombotique paraît déterminant.

Ils sont classés selon leur mécanisme d'action : inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (acide acétylsalicylique), inhibiteurs des récepteurs de l'ADP (clopidogrel, ticlopidine), inhibiteurs de la réutilisation de l'adénosine (dipyridamole), antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa, (abciximab, eptifibatide, tirofiban).

Si les théories de la thrombose et de l'athérogenèse font une large place au rôle des plaquettes dans la thrombose, la pratique et les essais dûment contrôlés resserrent les indications de la thérapeutique anti-agrégante à des situations cliniques précises et limitées : prévention secondaire (récidives) après ischémie cérébrale transitoire, amaurose fugace, angor instable, suites de pontage coronarien et de thrombolyse, artérite des membres inférieurs. L'efficacité des anti-agrégants plaquettaires ne semble pas démontrée à ce jour en prévention primaire dans la maladie coronarienne, la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse, les micro-angiopathies.

Voir Acide acétylsalicylique, Antagonistes anti-GPIIb/IIIa, Clopidogrel, Dipyridamole, Ticlopidine.

ANTI-ANDROGÈNES

Composés exerçant une inhibition compétitive de la liaison de la testostérone et de la dihydrotestostérone à leur récepteur. Il existe de nombreuses spécialités (voir tableau 9). *Attention !* D'autres médicaments peuvent avoir un effet secondaire antiandrogène : c'est le cas des spironolactones et de la cimétidine.

Tableau 9. — Anti-androgènes.

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION
Acétate de cyprotérone*	Androcur	cp 100 mg
Bicalutamide**	Casodex	cp 50 mg
Nilutamide**	Anandron	cp à 50 et 150 mg
Flutamide**	Eulexine	cp 250 mg

* Avec activité antigonadotrope.

** Sans activité antigonadotrope.

Indications et posologie

1. Cancer de la prostate. Selon spécialité : 50 mg/j (Casodex), 150 à 300 mg/j (Androcur, Anandron) ; 750 mg/j (Eulexine).

2. Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (ovaires polykystiques, bloc partiel en 21-hydroxylase, hirsutisme idiopathique) : association 3 semaines sur 4 d'Androcur (1 comprimé/j) et d'œstradiol-17bêta, par voie percutanée (1 réglette/j) ou orale (1 comprimé/j), association qui est contraceptive et entraîne en général une aménorrhée dont la patiente doit être prévenue.

Contre-indications

Insuffisance hépatique, grossesse.

Effets secondaires

Cholestase et cytolysse hépatique (flutamide). Chez l'homme : impuissance, stérilité, gynécomastie.

ANTI-ARYTHMIQUES

Médicaments utilisés pour corriger les troubles du rythme cardiaque. La classification la plus utilisée est celle de Vaughan Williams qui individualise quatre groupes d'anti-arythmiques en fonction de leur mode d'action :

1. Groupe I :
 - 1a) quinidine et le disopyramide ;
 - 1b) lidocaïne et mexilétine ;
 - 1c) flécaïnide, propafénone, cibenzoline.

2. Groupe II : bêtabloquants.

3. Groupe III : amiodarone, sotalol.

4. Groupe IV : inhibiteurs calciques.

Les principaux anti-arythmiques disponibles actuellement sont détaillés dans le tableau 10.

Tableau 10. — Anti-arythmiques.

DCI	SPÉCIALITÉ	INDICATION PRINCIPALE	POSOLOGIE USUELLE	TOXICITÉ PRINCIPALE
Hydroquinidine*	Sérécór, gél 300 mg	Tachycardie supraventriculaire	600 mg/j	Pro-arythmique (torsades de pointes)
Disopyramide*	Rythmodan, gél 100 mg, cp LP 250 mg	Tachycardie supraventriculaire	300-500 mg/j	Pro-arythmique (torsades de pointes) ; insuffisance cardiaque
Lidocaïne*	Xylocaïne, amp IV	Tachycardie ventriculaire réfractaire de l'infarctus	100 mg IV direct, puis 2 mg/min	Convulsions
Flécaïnide*	Flécaïne, cp 100 mg, gél LP 50, 100, 150 mg, amp IV 40 mg/4 ml	Tachycardie supraventriculaire	100-200 mg/j	Insuffisance cardiaque ; pro-arythmique
Propafénone*	Rythmol, cp 300 mg	Tachycardie supraventriculaire	600 mg	Insuffisance cardiaque ; pro-arythmique
Cibenzoline	Cipralan, cp 130 mg	Tachycardie supraventriculaire	130-260 mg	Insuffisance cardiaque ; pro-arythmique
Amiodarone*	Cordarone, cp 200 mg, IV amp 50-150 mg	Toutes les arythmies	oral : 200 mg/j IV : 5 mg/kg immédiat, puis 600 à 1 500 mg/j	Dysthyroïdie, pneumopathie
Sotalol	Sotalex, cp 80-160 mg	Toutes les arythmies	80-320 mg/j	Pro-arythmique (torsades de pointes), insuffisance cardiaque

* Voir chacun de ces mots.

ANTIBIOTIQUES

On appelle antibiotique toute substance provenant d'un micro-organisme et capable d'inhiber la multiplication ou même de tuer d'autres micro-organismes. Certains antibiotiques sont à l'heure actuelle obtenus par synthèse ou hémisynthèse.

Principales familles d'antibiotiques

Leur classification repose sur des propriétés physico-chimiques communes à chacune de ces molécules. À l'intérieur de chaque famille, les propriétés pharmacologiques peuvent varier d'un dérivé à l'autre. On distingue (voir à chacune de ces familles) :

1. Les bêta-lactamines :
 - a) les pénicillines du groupe G ;
 - b) les pénicillines du groupe A ou aminopénicillines ;
 - c) les pénicillines du groupe M ;
 - d) les amidinopénicillines (mécillam) ;
 - e) les carboxypénicillines et les uréidopénicillines ;
 - f) les céphalosporines de 1^{re}, 2^e et 3^e génération ;
 - g) les bêta-lactamines associées aux inhibiteurs des bêta-lactamases.
2. Les aminoglycosides.
3. Les phénicolés (thiamphénicol).
4. Les tétracyclines.
5. Les macrolides et apparentés comprenant : les macrolides vrais, les synergistines et les lincosamides.
6. Les rifamycines.
7. Les polypeptidiques comprenant des antibiotiques à usage local exclusif et à usage parentéral.
8. Des substances diverses, représentants uniques de différentes familles : l'acide fusidique, la fosfomycine.
9. Les sulfamides.
10. Les quinolones et les fluoroquinolones.
11. Les glycopeptidiques : la vancomycine et la teicoplanine.
12. Les nitro-imidazolés.
13. Les nitrofuranes.

Règles d'utilisation

Quatre critères majeurs doivent intervenir dans le choix d'un antibiotique :

1. Le germe en cause.
 - a) L'identification est indispensable dans des infections susceptibles d'être dues à des germes résistants (infections urinaires, septicémies) ou dans les infections sévères (septicémies, méningites, certaines infections respiratoires). Par l'étude de sa sensibilité *in vitro*, le laboratoire fournira une liste d'antibiotiques susceptibles d'être efficaces *in vivo*.
 - b) Si le germe n'est pas isolé, on pourra alors raisonner en fonction des germes habituellement responsables de la pathologie focale considérée et/ou de la sensibilité usuelle des micro-organismes aux antibiotiques.
2. Le foyer à traiter : l'antibiotique doit parvenir à des concentrations efficaces au point de multiplication des germes. Il doit donc être choisi en fonction de ses propriétés de diffusion (os, méninges, poumon) ou d'excrétion (bile, urine) sous forme active.
3. Le malade à traiter : la notion d'une intolérance antérieure à un médicament contre-indique la réutilisation de ce dernier. Une insuffisance des capacités d'excrétion rénale ou hépatique doit faire rejeter un antibiotique s'éliminant par voie rénale ou hépatique ou, si aucune

alternative n'est possible, doit entraîner une adaptation des doses et des rythmes d'administration (voir tableau 96, p. 385).

Si, à la suite de l'analyse de ces critères, plusieurs possibilités thérapeutiques restent offertes, trois autres critères peuvent intervenir : la toxicité et la tolérance ; la commodité d'administration ; le coût de la prescription.

4. La décision d'une mono- ou d'une bithérapie. L'intérêt d'une association réside dans :

a) la synergie fondée sur l'étude du pouvoir bactéricide des antibiotiques *in vitro* ;

b) la limitation du risque d'émergence d'un mutant résistant (surtout pour les infections staphylococciques sévères) ;

c) les situations d'urgence (état septicémique notamment) dans lesquelles une association du type bêta-lactamine-aminoside est prescrite en attendant les résultats des prélèvements bactériologiques ;

d) les infections polymicrobiennes enfin, relevant souvent en fait d'une sanction chirurgicale (affection digestive).

Heure de mise en route

Elle est conditionnée par la sévérité de l'infection et la gravité de son retentissement.

1. Le traitement est entrepris dès que les prélèvements bactériologiques ont été effectués dans les cas de septicémie avec insuffisance circulatoire, infection pulmonaire sévère, pyélonéphrite aiguë, méningite purulente, gangrène gazeuse, infection chez un sujet granulopénique.

2. En d'autres circonstances, il convient de tenir compte des possibilités d'examens bactériologiques et de la certitude du diagnostic clinique.

Durée du traitement

Elle est fonction de chaque type d'infection.

Antibiothérapie préventive

Elle est envisagée dans des situations bien précises :

1. Risque infectieux mettant en jeu le pronostic vital (par exemple, chirurgie cardiaque à cœur ouvert) ou fonctionnel (par exemple, prothèse totale de hanche).

2. Risque bactériologique bien identifié (staphylocoque, clostridie).

3. Possibilité d'une antibiothérapie sélectivement active sur le micro-organisme redouté avec un minimum d'effet sélectionnant et dépourvu de toxicité majeure ; durée brève de la prévention tout particulièrement en milieu chirurgical (24 à 48 heures).

Antibiothérapie locale

Dans certains cas, l'usage local est rendu indispensable par la faible pénétration des antibiotiques administrés par voie générale notamment dans les milieux intra-oculaires. Des injections sous-conjonctivales ou rétrobulbaires sont alors nécessaires.

ANTICHOLINERGIQUES

Syn : parasympholytiques, antagonistes des récepteurs de l'acétylcholine. Alcaloïdes de la famille des Solanées (atropine, belladone, scopolamine). On dispose actuellement de produits de synthèse utilisés principalement pour leurs propriétés mydriatiques (voir Collyres, p. 104), antiparkinsoniennes (voir p. 63), antispasmodiques (voir p. 66). Le bromure d'ipratropium est présenté en sprays (Atrovent, Tersigat et nombreux génériques) pour le traitement des accès aigus de la maladie asthmatique.

ANTICORPS ANTIDIGITALINE

Immunoglobulines fractionnées (fragment Fab) d'origine ovine. Forme avec les digitaliques membranaires un complexe atoxique et filtrable par le rein. Coût très élevé. Spécialité : Digidot, ampoules IV à 80 mg ou Digibind, ampoules IV à 40 mg.

Indication

Intoxication digitalique grave (voir p. 1281).

Posologie

Une ampoule de Digidot neutralise 1 mg de digoxine tandis qu'une ampoule de Digibind neutralise 0,5 mg de digoxine.

ANTICORPS MONOCLONAUX RECOMBINANTS

Les techniques de génie génétique permettent de préparer des anticorps spécifiques par recombinaison génétique du gène de l'immunoglobuline d'intérêt (le plus souvent d'origine humaine ou murine) dans un vecteur d'expression (le plus souvent une lignée cellulaire *in vitro*). Les applications de ces techniques sont en pleine expansion et ouvrent la voie des traitements dits ciblés dans de nombreuses applications :

1. Antidotes : anticorps anticolchicine (en cours d'évaluation), anticorps antidigitaline (Digidot, voir Anticorps antidigitaline).
2. Immunosuppresseurs et immunomodulateurs : voir Abatacept, Agents anti-TNF alpha, Globulines anti-lymphocytaires, Natalizumab.
3. Cytotoxiques directs (ciblant les cellules tumorales) ou indirects (modificateurs de cytokines ou de voies de signalisation cellulaires) : voir Alemtuzumab, Bévacizumab, Cétuximab, Radiothérapie ciblée (ibritumomab tiuxétan), Panitumumab, Rituximab, Ustekinab, Trastuzumab.

ANTIDÉPRESSEURS

Substances ayant pour effet principal de stimuler l'humeur, ils appartiennent à trois catégories : les imipraminiques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les antidépresseurs non imipraminiques-non IMAO.

I. IMIPRAMINIQUES

Ces produits sont aussi appelés tricycliques, à cause du noyau qui leur est commun. Les modifications des radicaux rattachés à ce noyau créent différentes classes de médicaments (voir tableau 11). Ils inhibent la recapture présynaptique de la sérotonine et de la noradrénaline après la libération dans la fente synaptique.

Tableau 11. — Antidépresseurs imipraminiques.

DCI	SPÉCIALITÉ	DEMI-VIE	PRÉSENTATION	POSOLOGIE/J
Imipramine	Tofranil	10-40 h	cp 10, 25 mg	75-150 mg
Clomipramine	Anafranil	20-35 h	cp 10, 25 et 75 mg amp 25 mg/2 ml	75-150 mg
Triméprimine	Surmontil		cp 25, 100 mg sol buv 4 % 1 mg/goutte	75-150 mg
Amitriptyline	Laroxyl	36 h	cp 25, 50 mg amp 50 mg/2 ml sol buv 1 mg/goutte	75-150 mg
	Élavil		cp 25 mg	75-150 mg
Dosulépine	Prothiaden		gel 25 et cp 75 mg	75-150 mg
Maprotiline	Ludiomil	40 h	cp 25 et 75 mg	75-150 mg
Doxépine	Quitaxon	10 h	cp 10, 50 mg amp 25 mg/2 ml	10-300 mg
			sol buv 0,5 mg/goutte	100-150 mg 10-300 mg
Amoxapine	Défanyl	8 h	cp 50, 100 mg	100-400 mg

Posologie

Initier le traitement en milieu hospitalier dans les dépressions sévères et l'accès mélancolique, de crainte d'un raptus suicidaire par levée de l'inhibition psychomotrice ou d'un virage maniaque de l'humeur.

1. Par voie IM ou IV, commencer par une dose de 25 mg/j et augmenter de 25 mg/j jusqu'à 150 mg.

2. Par voie orale, commencer par 50 mg/j et augmenter de 25 mg/j jusqu'à 150 mg.

Le choix du mode d'administration influence peu l'efficacité du traitement, mais il permet de justifier, par les perfusions, la nécessité d'une hospitalisation. Les doses seront augmentées en fonction de l'efficacité du traitement. L'efficacité du traitement est obtenue après 2 à 3 semaines, et la posologie peut alors être réduite ultérieurement, 2 à 3 mois plus tard.

Contre-indications

Glaucome à angle fermé, adénome prostatique, infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiovasculaire ou coronaire évoluée, trouble de conduction, insuffisances hépatique ou rénale évoluées, traitement par IMAO non réversible, antécédent d'épilepsie.

Interactions

1. Associations contre-indiquées : IMAO non sélectifs (respecter un délai de 15 jours entre la prescription d'IMAO et de tricycliques et entre celle de tricycliques et d'IMAO).

2. Associations déconseillées : IMAO sélectifs, adrénaline et noradrénaline, clonidine et dérivés, alcool...

3. Associations nécessitant des précautions d'emploi : anticonvulsifs, autres antidépresseurs du système nerveux central, antihypertenseurs,

atropine et dérivés, carbamazépine, barbituriques, méprobamate, chloral, disulfirame.

II. INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE

Liste I.

Composés qui inhibent la monoamine oxydase, enzyme intervenant dans la dégradation de la sérotonine, dopamine et noradrénaline. On distingue (voir tableau 12) :

1. Les inhibiteurs non sélectifs et irréversibles des monoamines oxydases A et B (iproniazide, Marsilid).

2. Les inhibiteurs sélectifs et réversibles de la monoamine oxydase A (moclobémide, Moclamine).

Tableau 12. — Inhibiteurs de la monoamine oxydase.

	IMAO NON SÉLECTIFS	IMAO SÉLECTIFS A
DCI	Iproniazide	Moclobémide
Spécialité	Marsilid	Moclamine
Demi-vie	1-2 h 30	1-2 h
Présentation	cp 50 mg	cp 150 mg
Posologie (mg/j)	Progressive : 25-150 Entretien : 25-50	Initiale : 150-600 Entretien : 300-600
Contre-indications	Hypertension artérielle et antécédent vasculaire cérébral, insuffisance hépatique et hépatite, alcoolisme chronique	Allergie à l'un des constituants, grossesse et allaitement, enfant de moins de 15 ans
Associations contre-indiquées	Alpha-sympathicomimétiques, alpha- et bêta-stimulants, hypotenseurs centraux, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine, inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, antidépresseurs sérotoninergiques spécifiques et noradrenergiques, aliments riches en tyramine, alcool et café en excès, sulfamides hypoglycémiant (risque d'hypoglycémie)	Autre antidépresseur, péthidine, tramadol, dextrométhorphan, ségiline, triptans (sumatriptan, rizatriptan, almotriptan, zolmitriptan)
Effets indésirables	Hypotension orthostatique, vertiges, céphalées, constipation, rétention d'urine, sécheresse de la bouche, sueurs, syndrome sérotoninergique (surdosage, association au lithium)	Vertiges, céphalées, troubles du sommeil, nausées, constipation, hépatites

Précautions d'emploi

Les IMAO inhibent le catabolisme de la tyramine présente dans certains aliments et peuvent ainsi provoquer des accès d'hypertension artérielle très sévères. Remettre la liste écrite des médicaments et aliments interdits et une carte mentionnant que le sujet est sous IMAO.

1. Proscrire les substances riches en tyramine : boissons alcoolisées (Chianti, Porto, vin rouge et blanc, bière, whisky et liqueurs), certains légumes (épinards, choucroute, fève des marais), certains fromages (gruyère, emmenthal, roquefort, brie ou camembert), les poissons fumés, marinés, hareng, anchois, crevettes, les extraits protéiniques (cubes de bouillon), les levures et extraits de levure, certaines viandes et charcuteries (saucisson, salami, foie, abat, rognon, corned-beef).

2. Consommer avec modération café, chocolat, avocats, framboises, fruits secs (cacahuètes, noix de coco).

III. ANTIDÉPRESSEURS NON IMIPRAMINIQUES-NON IMAO

De nombreux produits n'appartenant pas aux catégories précédents sont disponibles (voir tableau 13) :

1. Les inhibiteurs de recapture sélectifs de la sérotonine (IRSS) qui bloquent la recapture présynaptique de la sérotonine après la libération dans la fente synaptique.

2. Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) qui bloquent la recapture présynaptique de la sérotonine et de la noradrénaline.

3. Les antidépresseurs sérotoninergiques spécifiques et noradrénergiques (NASSA) dont l'activité antidépressive est liée à une augmentation de la transmission noradrénergique et sérotoninergique par blocage des récepteurs- α_2 présents sur les terminaisons noradrénergiques et sur les terminaisons sérotoninergiques. Le blocage des récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃ pourrait contribuer à la composante anxiolytique et l'activité favorable sur le sommeil.

4. L'activité antidépressive de la miansérine est liée à une augmentation de la transmission noradrénergique par blocage des récepteurs- α_2 présents sur les terminaisons noradrénergiques.

Particularités pharmacocinétiques

1. Les IRSS sont de puissants inhibiteurs du cytochrome P450. Cette action métabolique conduit à l'inhibition métabolique des psychotropes co-administrés (notamment des neuroleptiques) risquant de générer un surdosage de cette classe et une potentialisation d'effets secondaires.

2. Les IRSNA n'ont pas de métabolites actifs et la faible liaison aux protéines plasmatiques diminue le risque d'interactions médicamenteuses.

3. Le métabolisme de la mirtazapine est hépatique via les enzymes du cytochrome P450 CYP3A4 et CYP2D6. Les métabolites sont actifs et l'élimination essentiellement urinaire.

Indications des antidépresseurs

1. Syndromes dépressifs. Trouble anxiété généralisé, trouble panique, phobies, troubles obsessionnels compulsifs, état de stress post-traumatique.

2. Chez l'enfant : dépression, vomissements psychogènes, agressivité, énurésie anorganique, phobies nocturnes (terreurs nocturnes) : Zoloft.

3. Céphalées, migraines vraies (Anafranil, Laroxyl : posologie inférieure à celle prescrite dans les états dépressifs), maladie de Parkinson.

4. Éjaculation précoce (Anafranil : 25-75 mg/j).

5. Syndromes douloureux : névralgies intercostales, neuropathies périphériques, sciatiques, lombalgies... (Tofranil).

Tableau 13. — Antidépresseurs non-imipraminiques-non IMAO.

	DCI	SPÉCIALITÉ	DEMI-VIE	PRÉSENTATION	POSOLOGIE /j	CONTRE-INDICATIONS
Inhibiteurs de recapture sélectifs de la sérotonine (IRSS)	Citalopram	Seropram	33 h	cp 20 mg, amp 20 mg/0,5 ml, amp 40 mg/1 ml sol buv 40 mg/ml	20-60 mg 0,4 à 1,2 ml	Hypersensibilité, enfant < 15 ans, sauf sertraline, grossesse et allaitement
	Escitalopram	Seroplex	30 h	cp 5, 10 et 20 mg	10-20 mg	
	Fluoxétine	Prozac	2-7 j	cp et gel 20 mg, sol buv	20-60 mg	
	Fluvoxamine	Floxyfral	4-8 h	cp 50 et 100 mg	100-300 mg	
	Paroxétine	Déroxat	24 h	cp 20 mg, sol buv 20 mg/10 ml	20-50 mg	
	Sertraline	Zoloft	26 h	gel 50 mg	50-200 mg	
Inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)	Minalcipran	lxl	8 h	gel 25 et 50 mg	100 mg	Hypersensibilité, enfants < 15 ans, grossesse et allaitement, hypertrophie prostatique (lxl)
	Venlafaxine	Effexor Effexor LP	15 h	cp 50 mg gel 37,5 et 75 mg	75-225 mg	
	Duloxétine	Cymbalta	12 h	gel 30 et 60 mg	60-120 mg	
Anti-dépresseurs sérotoninergiques spécifiques et noradrenergiques (NASSA)	Mirtazapine	Norset	20-40 h	cp 15 mg, sol buv 15 mg/ml	15-45 mg	Hypersensibilité ou antécédent d'agranulocytose, alcool
Autres	Miansérine	Athymil	17 h	cp 10, 30 et 60 mg	40-90 mg	Hypersensibilité, intolérance au gluten Association aux IMAO, enfant < 15 ans
	Tianeptine	Stablon	2 h 30	cp 12,5 mg	37,5 mg	

Effets secondaires

1. *Neuropsychiques*. Fatigue, anxiété et nervosité, trouble de la vigilance et du sommeil, levée d'inhibition (risque de passage à l'acte suicidaire), virage maniaque ou hypomane, confusion mentale. Trem-

blement digital, fin, modifications électro-encéphalographiques et épilepsie, bouffées de chaleur, crises sudorales, polynévrite des membres inférieurs, névrites optiques rétrobulbaires (IMAO), syndrome extrapyramidal, dyskinésies tardives.

2. *Syndrome sérotoninergique* : troubles gastro-intestinaux (crampes abdominales, borborygmes, diarrhée), neurologiques (tremblements, myoclonies, dysarthrie, incoordination), cardiovasculaires (tachycardie, hypertension artérielle), psychiques (humeur expansive, fuite des idées, logorrhée, dysphorie, confusion), généraux (sueurs, collapsus cardiovasculaire). Survient quelques heures à une semaine chez un patient prenant un produit augmentant l'activité sérotoninergique, après augmentation de la dose de celui-ci ou addition d'une deuxième molécule à activité sérotoninergique. La mort peut survenir par collapsus, hyperthermie, coagulation intravasculaire disséminée. La résolution du syndrome se fait en quelques heures (6 à 48 heures) après l'arrêt des thérapeutiques en cause.

3. *Troubles digestifs*. Sécheresse buccale (tricycliques) : correction par Sulfarlem, hydratation. Glossites et stomatites : correction par vitamine B, bains de bouche antiseptiques. Constipation (tricycliques) : correction par huile de paraffine, laxatifs doux, son. Hépatites et perturbation des fonctions hépatiques (augmentation des transaminases). Douleurs épigastriques (prendre comprimés pendant le repas). Nausées, vomissements, diarrhée, flatulences.

4. *Cardiovasculaires*. Hypotension, tachycardie, bradycardie sinusale, crises hypertensives (IMAO non réversibles), trouble du rythme cardiaque, toux/dyspnée (IRSS).

5. *Troubles génito-urinaires*. Dysurie, rétention aiguë d'urine (imipraminiques), troubles sexuels (diminution de la libido, impuissance, frigidité, difficultés à l'érection), dysménorrhées, aménorrhées, galactorrhée en lien avec une hyperprolactinémie (IRSS).

6. *Troubles oculaires*. Trouble de l'accommodation, mydriase sans gêne fonctionnelle, augmentation de la tension intra-oculaire (risque de glaucome aigu), névrite optique rétrobulbaire.

7. *Troubles métaboliques*. Prise de poids, avitaminoses B au cours de traitements prolongés, hyponatrémie (IRSS).

8. *Troubles hématologiques*. Éosinophilie, leucopénie, agranulocytose.

9. *Troubles divers*. Accidents allergiques : rash cutané, urticaire, photosensibilisation, prurit, œdème de Quincke, céphalées, vertiges.

10. *Action tératogène* des antidépresseurs : prudence pendant les 3 premiers mois de grossesse.

Intoxication aiguë

Voir tableau 191, p. 1269.

ANTIDOPAMINERGIQUES PÉRIPHÉRIQUES

Substances qui augmentent la clairance œsophagienne, la pression du sphincter inférieur de l'œsophage et la vitesse de la vidange gastrique. Ne passent pas la barrière hémoméningée aux doses usuelles. Spécialités : voir tableau 14.

Tableau 14. — Antidopaminergiques périphériques.

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATIONS	POSOLOGIE
Alizapride	Plitican	cp 50 mg sol inj 50 mg	100 à 200 mg/j 5 mg/kg/j
Dompéridone	Pérydis, Motilium, génériques	cp sachets à 10 mg, susp buv à 1 mg/ml	Adultes : 0,5 à 1 mg/kg/j Enfants : demi-dose
Métoclopramide	Primpéran Anausin génériques	cp 10 et 20 mg, sol inj IM ou IV 10 et 100 mg, Gél 15 mg	Adultes : 0,5 à 1 mg/kg/j, plus au besoin Enfants : demi-dose
Métopimazine	Vogalène	gél 15 mg, suppo 5 mg, sol buv 0,1 et 0,4 % sol inj IM IV 10 mg Poudre 7,5 mg/sachet	Adulte : 15 à 30 mg/jour Enfants : 7,5 à 15 mg/jour

Indications

Nausées et vomissements de toutes causes, sauf grossesse. Dyspepsie de type moteur. Prévention des effets secondaires des dopaminergiques. Intubation duodénale.

Effets indésirables

Syndrome extrapyramidal à doses fortes ou prolongées. Hyperprolactinémie, gynécomastie, galactorrhée, dysménorrhée, rares. Sécheresse de la bouche. Somnolence. Hypotension artérielle par voie IV.

ANTIDOTES

Médicaments utilisés spécifiquement lors des intoxications, capables de modifier soit la cinétique du toxique soit ses effets, soit les deux, et dont l'administration apporte un bénéfice pour le patient.

Il est possible de classer les antidotes en huit catégories réparties en deux groupes :

1. Antidotes modifiant la cinétique du toxique :

a) diminution de sa biodisponibilité : de façon non spécifique (charbon activé) ou spécifique (par exemple, bleu de Prusse) ;

b) redistribution extracellulaire du toxique : anticorps spécifiques antidigitales, anti-colchicine, hydroxocobalamine ;

c) promotion de l'élimination sous forme inchangée : dans les urines (chélateurs : BAL, DMSA, sels d'EDTA, DTPA, TRIEN ; diurèse alcaline) ou par les poumons (oxygène iso- et hyperbare) ;

d) blocage d'un métabolisme activateur : fomépipazole (4-méthylpyrazole) ;

e) promotion d'un métabolisme inactivateur : N-acétylcystéine, thiosulfate de sodium, carboxypeptidase, phénobarbital comme inducteur enzymatique.

2. Antidotes modifiant les effets (toxicodynamiques) du toxique :

a) antagonisme compétitifs (naloxone, flumazénil, atropine, catécholamines et, à l'inverse, bêta- ou alphabloquant, selon les intoxications) ou non compétitifs (pralidoxime) ;

b) court-circuit de la liaison toxique-récepteur : glucagon, vitamine B₆ ;

c) corrections des effets périphériques du toxique : glucose, calcium, correction d'un état de choc, d'une insuffisance respiratoire.

ANTI-ÉMÉTIQUES

Voir Antidopaminergiques périphériques, Aprepitant, Chlorpromazine, Halopéridol, Sétrons.

ANTI-ÉPILEPTIQUES

Voir Acide valproïque, Carbamazépine, Clonazépan, Éthosuximide, Felbamate, Gabapentine, Lacosamide, Lamotrigine, Lévétiracétam, Oxcarbazépine, Phénobarbital, Phénytoïne, Prégabaline, Tiagabine, Topiramate, Vigabatrine, Zonisamide et principaux Médicaments et allaitement, p. 396.

ANTIFIBRINOLYTIQUES

Voir Acide tranexamique.

ANTIFONGIQUES

Le tableau 15 regroupe les médicaments actifs sur les champignons et les levures.

1. Médicaments actifs sur les mycoses superficielles de la peau et des muqueuses (administrés en topiques ou par voie orale, mais non absorbés par le tube digestif).

2. Médicaments actifs sur les mycoses systémiques : ce sont principalement l'amphotéricine B, la flucytosine, certains imidazolés (kétoconazole), triazolés (fluconazole, itraconazole) et la terbinafine (voir chacun de ces mots).

Au cours des dernières années, des phénomènes de résistance se sont développés parmi les champignons à certains de ces agents thérapeutiques.

Voir Amorolfine, Amphotéricine B, Fluconazole, Flucytosine, Imidazolés, Itraconazole, Kétoconazole, Micafungine, Miconazole, Nystatine, Posaconazole, Terbinafine, Voriconazole.

Tableau 15. — Antifongiques d'usage local ou systémique.

FAMILLE/DCI	SPÉCIALITÉ	SPECTRE D'ACTION	TOPIQUE	VOIE GÉNÉRALE	ABSORPTION INTESTINALE
TOLNAFTATE	Sporiline	C	Cr, Lot	—	—
POLYÈNES					
Nystatine	Mycostatine Polygynax, Tergynan	C C	— Ov	Susp —	Non
Amphotéricine B	Fungizone	Voir p. 29	Lot, Susp	Gél, Amp IV	Non
Flucytosine	Ancotil	C, Crypto	—	Cp, Amp IV	Oui
IMIDAZOLÉS					
Éconazole	Pévaryl	C, D, Mf, G+	Cr, Em, Lot, P, Sol, Ov	—	
Miconazole	Daktarin	C, D, Mf, G+	G, P, Ov	—	

A : *Aspergillus* ; C : *Candida* ; Crypto : cryptocoque ; D : Dermatophytes ; Mf : *Malassezia furfur* ; G+ : bactéries Gram positives. Cr : crème ; Lot : lotion ; Em : émulsion ; Sol : solution ; P : poudre, Pom : pommade ; Cp : comprimés, Gél : gélules ; G : gel ; Ov : ovules.

Tableau 15. — Antifongiques d'usage local ou systémique. (suite)

FAMILLE/DCI	SPÉCIALITÉ	SPECTRE D'ACTION	TOPIQUE	VOIE GÉNÉRALE	ABSORPTION INTESTINALE
Oxiconazole	Fonx	C, D, Mf, G+	Cr, Sol, P	—	
Bifonazole	Amycor	C, D, Mf, G+	Cr, Sol, P	—	
	Onychoset	C, D, G+	Sol filmogène	—	
Isoconazole	Fazol	C, D, Mf, G+	Cr, Em, P, Ov	—	
Omoconazole	Fongamil	C, D, Mf, G+	Cr, P, Sol	—	
Sertaconazole	Monazol	C, D, Mf, G+	Cr, Ov	—	
Tioconazole	Trosyd	C, D, Mf, G+	Cr, Ov	—	
Fenticonazole	Lomexin	C, D, Mf, G+	Cr, Ov	—	
Kétoconazole	Kétoderm Nizoral	C, D, Mf, G+ C, D, Mf, G+	G, Cr —	— Cp	Oui
TRIAZOLÉS					
Fluconazole	Triflucan	C, Crypto	P	Gél, Amp IV	Oui
Itraconazole	Sporanox	C, A	Sol	Gél, Amp IV	Oui
Voriconazole	Vfend	C, Crypto, A	—	Cp, Amp IV	Oui
Posaconazole	Noxafil	C, Crypto, A, zygomycoses	—	Sol buvable	Oui
ALLYLAMINES					
Terbinafine	Lamisil	C, D, Mf	Cr, G, Sol	Cp	Oui
ÉCHINOCANDINES					
Caspofungine	Cancidas	C, A	—	Amp IV	Oui
Micafungine	Mycamine	C (adultes et enfants)	—	Amp IV	Oui
PYRIDONES					
Ciclopirox	Mycoster	C, D, Mf, G+/-	Cr, Sol filmogène, P	—	
MORPHOLINE					
Amorolfine	Locéryl	C, D	Sol filmogène	—	
GRISÉOFULVINE					
	Griséfuline	D	—	Cp	Oui
	Fulcine	D	—	Cp	Oui

A : *Aspergillus* ; C : *Candida* ; Crypto : cryptocoque ; D : Dermatophytes ; Mf : *Malassezia furfur* ; G+ : bactéries Gram positives. Cr : crème ; Lot : lotion ; Em : émulsion ; Sol : solution ; P : poudre, Pom : pommade ; Cp : comprimés, Gél : gélules ; G : gel ; Ov : ovules.

ANTI-HISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE

I. ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS H_1

De nombreuses préparations spécialisées en France prétendent chacune à une efficacité et une tolérance (vigilance en particulier) remarquables. Toutefois, il n'y a pas, en fait, de produit qui s'impose formellement par rapport aux autres (voir tableau 16). Certains antihistaminiques H_1 ont aussi un effet antisérotoninergique et antimigraineux et antinaupathique (diphenhydramine).

Tableau 16. — Antihistaminiques H_1 .

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	POSOLOGIE/J
CHOLINERGIQUES			
Alimézazine	Théralène	cp à 5 et 25 mg, sirop à 0,05 %, sol buv à 4 %	Adultes : 10-40 mg Enfants > 12 mois : 0,5-1 mg/kg
Cyproheptadine	Périactine	cp à 4 mg	Adultes : 20 mg Enfants > 6 ans : 4-12 mg
Dexchlorphéni- ramine	Polaramine	cp à 2 et 6 mg, sirop à 0,01 %, sol inj à 5 mg/ml	Adultes : 4-10 mg Enfants > 6 ans : 1-4 mg
Hydroxizine	Atarax	cp à 25 et 100 mg, sirop à 2 mg/ml, sol inj à 100 mg	Adultes : 100-300 mg Enfants > 6 ans : 1 mg/kg
Métiquazine	Primalan,	cp à 5 et 10 mg, sirop à 1,25 mg/cuillère	Adultes : 5-10 mg Enfants > 6 ans : 0,25 mg/kg
Prométhazine	Phénergan	cp à 25 mg, sirop à 0,1 %, sol inj à 50 mg	Adultes : 50-150 mg Voie IM : 50-100 mg
NON CHOLINERGIQUES			
Cétirizine	Actifed, Virlix, Zyrtec	cp à 10 mg, sol buv à 10 mg/ml	Adultes : 10 mg Enfants > 2 ans : 5 mg
Desloratadine	Aerius	cp à 5 mg, sol buv à 0,5 mg/ml	Adultes : 5 mg Enfants > 2 ans : 1,25-2,5 mg
Ébastine	Kestin	cp à 10 mg	Adultes et enfants > 12 ans : 10-20 mg
Fexofénadine	Telfast	cp à 120 et 180 mg	Adultes et enfants > 12 ans : 120-180 mg
Lévocétirizine	Xyzall	cp à 5 mg	Adultes et enfants > 12 ans : 5 mg
Loratadine	Clarytine	cp à 10 mg, sirop à 1 mg/ml	Adultes : 10 mg Enfants > 2 ans : 0,2 mg/kg
Misostastine	Mizollen	cp à 10 mg	Adultes et enfants > 12 ans : 10 mg
Oxatomide	Tinset	cp à 30 mg, susp buv à 2,5 mg/ml	Adultes : 1 mg/kg Enfants > 2 ans : 1-3 mg/kg

Indications

1. Maladies allergiques : urticaire, œdème de Quincke, rhume des foins, maladie sérique. Moins efficaces dans asthme, eczéma aigu.
2. Sédatifs, manifestations mineures de l'anxiété.
3. Proposés accessoirement dans prurit, mal des rayons, vomissements de la grossesse, zona, herpès, coqueluche.

Contre-indications

Celles des anticholinergiques : troubles prostatiques, glaucome à angle fermé.

Effets indésirables

Somnolence. Troubles digestifs. Quelques cas d'agranulocytose ont été observés avec certains produits (voir tableau 191, p. 1269).

II. ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS H_2

Voir Inhibiteurs de récepteurs H_2 de l'histamine.

ANTIHYPERTENSEURS

Ils sont classés selon leur mécanisme d'action (voir tableau 17).

Tableau 17. — Antihypertenseurs.

MODES D'ACTION	DCI	SPÉCIALITÉ
Action centrale	Méthildopa Clonidine Moxonidine	Aldomet Catapressan Physiotens
Action centrale et périphérique	Rilménidine	Hyperium
Bêtabloquants	Voir tableau 62, p. 211	
Antagonistes de l'angiotensine II	Voir tableau 6, p. 39	
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Voir tableau 60, p. 208	
Inhibiteurs calciques	Voir tableau 59, p. 206	
Alphabloquants	Prazosine Urapidil	Alpress, Minipress Eupressyl, Médiatensyl
Diurétiques	Voir tableau 39, p. 134	

Voir Inhibiteurs des récepteurs bêtabloquants, Diurétiques, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, Antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, Inhibiteurs calciques, Vasodilatateurs périphériques.

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

Groupe de produits hétérogènes sur le plan chimique, ayant tous un effet anti-inflammatoire prouvé par les tests pharmacologiques et l'expérimentation clinique. L'effet anti-inflammatoire repose essentiellement sur l'inhibition de la cyclo-oxygénase qui réduit la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. Ont

également une action antipyrétique et analgésique. Une nouvelle sous-classe de ces produits inhibe spécifiquement la cyclo-oxygénase 2, dont la synthèse est inductible, contrairement à la cyclo-oxygénase 1 qui est constitutionnelle. Cette spécificité pourrait maintenir l'efficacité anti-inflammatoire, en réduisant les effets indésirables, notamment gastriques. Spécialités : nombreux dérivés disponibles (voir tableau 18).

Tableau 18. — Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

FAMILLE	DCI	SPÉCIALITÉS	PRÉSENTATIONS	POSOLOGIE*
Indoliques et dérivés	Indométacine	Indocid	gél 25 mg ; suppos 50, 100 mg	50-150 mg/j
		Chrono-Indocid	gél 75 mg	75-150 mg/j
	Sulindac	Arthrocine	cp 100 et 200 mg	200 à 400 mg/j
Arylcarboxyliques	Acide tiaprofénique	Flanid, Surgam	cp 100 et 200 mg	200 mg/j
	Alminoprofène	Minalfène	cp 300 mg	10 mg/kg/j
	Acéclonac	Cartrex	cp 100 mg	600 à 900 mg/j
	Diclofénac	Voltarène	cp 25-50 mg, 75-100** mg, suppos 25-100 mg, sol inj 75 mg	2 à 3 mg/kg/j
			collyre 0,1 %	5 à 8 gouttes/j
			gel appl locale	2 appl/j
			Voltarène Flector 1 % Solaraze 3 % Emplâtre Flector- TissugelEP 1 %	
	Diclofénac + misoprostol	Artotec	cp 50 et 75 mg	150 mg/j
	Étodolac	Lodine	cp 200 et 300 mg	200 à 600 mg/j
	Flurbiprofène	Antadys	cp 100 mg	100 à 300 mg/j
		Cébutid	cp 50, 100 mg, 200 mg**	
		Antarène	cp 100, 200, 400 mg ; susp buv 20 mg/ml gel appl locale 5 %	Enfants 6-12 ans : 20 à 30 mg/kg 3 appl/j
	Ibuprofène	Brufen	cp 400 mg	1,2 à 2,4 g/j
		NurofenPro	cp 200, 400 mg ; susp buv 20 mg/ml	600-1 200 mg/j Nourrissons et enfants < 12 ans : 20-30 mg/kg
			gel appl Locale 5 %	3 appl/j
		Kétum	cp 100 mg, 200 mg** gel appl locale 2,5 %	100 à 300 mg/j 2 appl/j

* Adultes sauf indication spécifique.

** Formes à libération prolongée (LP).

Tableau 18. — Anti-inflammatoires non stéroïdiens. (suite)

FAMILLE	DCI	SPÉCIALITÉS	PRÉSENTATIONS	POSOLOGIE*
		Profénid	cp 50, 100, 200 mg ; cp 150, 200 mg** ; suppos 100 mg ; sol inj IM et IV à 100 mg	100 à 300 mg/j
	Nabumétone	Nabucox	gel appl locale	2 appl/j
	Naproxène	Apranax	cp 0,5 et 1 g	1 à 2 g/j
			cp 275, 550, 750 mg ; gran susp buv 250, 500 mg ; suppos 500 mg	10 mg/kg/j
		Naprosyne	cp 0,25, 0,5, 0,75, 1 g	
Dérivés Oxicam	Méloxicam	Mobic	cp suppos 7,5 et 15 mg ; sol inj 15 mg	15 mg/j
	Piroxicam	Brexin Cycladol	cp. 20 mg	20 mg/j
		Feldène	gél 10, 20 mg ; suppos 20 mg ; sol inj IM 20 mg	
		Proxalyoc	lyoph oral 20 mg	
	Ténoxycam	Tilcotil	cp et suppos 20 mg	20 mg/j
Fénamates	Acide niflumique	Nifluril	gél 250 mg ; suppos 400, 700 mg	400-1 500 mg/j
Pyrazolés	Phénylbuta- zone	Butazolidine	cp 10 mg ; suppos 250 mg	250-600 mg/j
Inhibiteurs préférentiels Cox2	Nimésulide	Nexen	cp 100 mg ; gran 100 mg	200 mg/j (réduire en cas d'insuffisance rénale, voir tableau 96, p. 385)
Inhibiteurs Cox2	Célécoxib	Célébrex	gél 100, 200 mg	200-400 mg/j
	Parécocib	Dynastat	sol inj IM, IV 40 mg	40-80 mg/j

* Adultes sauf indication spécifique.

** Formes à libération prolongée (LP).

Indications

1. Maladies rhumatismales surtout : arthrose, rhumatismes inflammatoires, rachialgies avec ou sans radiculalgies, œdème post-traumatique.

2. Colique néphrétique, dysménorrhée, fièvre néoplasique. Polyposse rectocolique familiale (sulindac).

3. Tocolyse : usage en obstétrique actuellement limité en raison d'un risque de fermeture prématurée du canal artériel. Ils peuvent être responsables d'un oligoamnios pouvant aller jusqu'à l'anamnios en agissant notamment sur la diurèse fœtale.

Contre-indications

Ulcère gastroduodénal, lésions digestives à risque hémorragique.

Précautions d'emploi

Traitement bref en cas d'affection inflammatoire aiguë ; dose minimale efficace en cas de traitement prolongé. Réduction de la posologie chez les sujets âgés. Prudence dans les indications chez l'enfant et la femme enceinte. Surveillance régulière du traitement (tolérance digestive, hépatique et rénale notamment).

Effets indésirables

1. *Gastroduodénaux*. Communs à tous les anti-inflammatoires. Douleurs épigastriques ; risque d'hémorragie digestive, de perforation d'ulcère. Correspondent à une gastrite érythémateuse, à des ulcérations gastriques ou à la reprise évolutive d'un ulcère ancien. Ces risques sont moindres avec les coxibs, mais leur risque cardiovasculaire a conduit au retrait de la quasi-totalité des produits de cette catégorie.

2. *Hématologiques*. Toxicité médullaire (leucopénie ou aplasie médullaire), observée presque exclusivement avec les pyrazolés ; a été à l'origine de la limitation stricte des indications de ces dérivés et de leur inscription à la liste I. Fréquence d'une anémie microcytaire par saignement digestif a minima. Diminution de l'agrégation plaquettaire.

3. *Rénaux*. Risque d'aggravation d'une insuffisance rénale chez les patients en déplétion hydrosodée et en insuffisance rénale. Rétention hydrosodée (pyrazolés surtout). Plus rarement, nécrose papillaire (phénylbutazone), néphropathie tubulo-interstitielle (pyrazolés, indométacine, naproxène).

4. *Neurologiques et neurosensoriels*. Bourdonnements d'oreilles, surdité (salicylés). Céphalées, vertiges (indométacine surtout).

5. *Cutanéomuqueux*. Éruptions allergiques diverses ; rarement accident grave à type de dermatose bulleuse nécrosante.

6. *Hépatiques*. Augmentation modérée des transaminases ou des phosphatases alcalines. Hépatites (voir p. 635).

7. *Autres*. Ostéose fluorée lors du traitement prolongé par l'acide niflumique. Prolongation de la grossesse (salicylés, indométacine). Risque d'aggravation d'une infection, de diminution de l'efficacité du stérilet.

Interactions médicamenteuses

Augmentation de l'effet des antivitaminiques K (phénylbutazone, salicylés). Augmentation de l'effet des sulfamides hypoglycémisants (phénylbutazone, salicylés). Diminution de l'efficacité des diurétiques.

ANTIMIGRAINEUX

Plusieurs classes de médicaments ont une efficacité, à vrai dire, très variable dans la migraine.

1. Agonistes des récepteurs 5-HT (Triptans) : voir p. 15.
2. Bêtabloquants : propranolol, métoprolol (voir p. 211).
3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens : kétoprofène, ibuprofène, diclofénac, naproxène (voir p. 57).
4. Anti-épileptiques : topiramate (voir p. 341).
5. Antalgiques : acide acétylsalicylique, paracétamol (voir ces mots).
6. Dérivés de l'ergot de seigle et antihistaminiques/antisérotoninergiques (voir tableau 19).

Tableau 19. — Antimigraineux dérivés de l'ergot de seigle et antihistaminiques/antisérotoninergiques.

DCI	SPÉCIALITÉ ET PRÉSENTATION	POSOLOGIE	EFFETS INDÉSIRABLES	CONTRE-INDICATIONS
ANTIHISTAMINIQUES				
Flunarizine	Sibélium, cp 10 mg	5 à 10 mg le soir	Sédation, prise de poids, syndrome extrapyramidal, dépression	Syndromes parkinsoniens, dépression, grossesse, allaitement
Indoramine	Vidora, cp 25 mg	2 cp/j	Sédation, sécheresse de la bouche, congestion nasale, troubles de l'éjaculation	Insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère, syndromes parkinsoniens, grossesse, allaitement
Oxétorone	Nocertone, cp 60 mg	1 à 2 cp/j	Somnolence, diarrhée	Hypersensibilité au médicament
Pizotifène	Sanmigran, cp 0,5 mg	1 à 3 cp/j	Sédation, prise de poids, sécheresse de la bouche	Glaucome à angle fermé, adénome prostatique, grossesse, allaitement
DÉRIVÉS DE L'ERGOT DE SEIGLE				
Ergotamine	Gynergène caféiné, cp 1 mg	Traitement de la crise de migraine : 2 à 10 mg, ou 1 ou 2 pulvérisations nasales par crise, sans dépasser 2 par 24 heures ; 1 ou 2 injections SC, IM ou IV de 1 mg sans dépasser 2 mg par 24 h. Traitement de fond de la migraine (formes orales) : 9 à 10 mg/jour	Ergotisme (voir tableau 191, p. 1269), paresthésies, syndrome de Raynaud, spasmes vasculaires, nausées, vomissements	Grossesse, allaitement, coronaropathie, artériopathie des membres inférieurs, antécédents d'accident vasculaire cérébral, hypertension artérielle sévère. Incompatible avec les triptans, macrolides, antiprotéases, inhibiteurs de la transcriptase reverse, sympathomimétiques, association déconseillée avec les bêtabloquants
Dihydro-ergotamine	Tamik, caps 3 mg, Séglor, gél 5 mg, sol buv 2 mg/ml, Ikaran LP, cp 5 mg, sol buv 2 mg/ml, DHE, cp 3 mg, sol buv 2 mg/ml, sol inj 1 mg/ml, Diergospray, sol pulv nasale 4 mg/ml			
Méthylsergide	Désernil, cp 2,2 mg	1 à 3 cp/j	Fibrose rétro-péritonéale, nausées, vertiges, asthénie, nervosité, ataxie	

ANTIMONIATE DE N-MÉTHYLGLUCAMINE

Syn : antimoniate de méglumine. Spécialité : Glucantime, ampoules injectables de 5 ml dosées à 1,50 g.

Indications

Leishmanioses cutanées et viscérales (kala-azar).

Posologie

75 mg/kg/j au moins 20 jours consécutifs par voie IM profonde. Une deuxième cure à la même dose peut être nécessaire.

Contre-indication

Insuffisance rénale, hépatique, cardiaque.

Accidents

Atteinte rénale, hépatique, cardiaque.

ANTINAUPATHIQUES

Voir Antidopaminergiques périphériques, Aprépitant, Dimenhhydrinate, Diphenhydramine, Halopéridol, Neuroleptiques, Sétrons.

ANTI-ŒSTROGÈNES

Voir Clomifène, Tamoxifène.

ANTIPALUDIQUES

Quatre grandes classes de médicaments sont actuellement utilisées (voir aussi à chacun des médicaments) :

I. QUININE ET AMINO-4-QUINOLÉINES DE SYNTHÈSE

1. Ce sont les antipaludiques les plus anciens et les plus utilisés. L'efficacité de la quinine reste incontestée, mais l'apparition de résistances de *Plasmodium falciparum* aux dérivés synthétiques tels que la chloroquine (Nivaquine) ou à moindre degré à l'amodiaquine (Flavoquine) a conduit à revoir les stratégies de lutte contre le paludisme en zone d'endémie. Les amino-8-quinoléines, toxiques, sont peu utilisées.

2. La chloroquine (Nivaquine) et l'hydroxychloroquine (Plaquénil) sont utilisées comme traitement de fond des formes peu sévères de polyarthrite et de maladie lupique systémique ou cutanée.

3. Leur utilisation prolongée à une dose supérieure à 6,5 mg/kg/j expose à une rétinopathie dont le dépistage justifie une fois par an un examen ophtalmologique comportant un fond d'œil, une étude du champ visuel et de la vision des couleurs, un électrorétinogramme.

II. AMINO-ALCOOLS

Proches des quinoléines, ils représentent une alternative au traitement des souches de *Plasmodium falciparum* résistantes aux amino-4-quinoléines. La méfloquine (Lariam) peut être utilisée en traitements curatif et préventif, mais est responsable d'effets secondaires digestifs et neuropsychiques rares mais préoccupants ; l'halofantrine (Halfan) semble mieux tolérée, mais est parfois cardiotoxique et n'est utilisée qu'en traitement curatif.

III. ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES

Elles se fondent sur l'action synergique des antifoliques (pyriméthamine, proguanil) couplés aux antifoliques (sulfones et sulfamides) alors que chaque produit utilisé séparément ne possède qu'une faible action antipaludique. L'association

sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar) permet ainsi de traiter les paludismes résistants aux amino-4-quinoléines alors que l'utilisation conjointe de la chloroquine et du proguanil (associées sous le nom de Savarine) est recommandée en prophylaxie dans les zones de faible résistance. L'association atovaquone-proguanil (Malarone) est efficace dans le traitement des accès à *Plasmodium falciparum* et en prophylaxie.

IV. ARTÉMISININES OU QINGHAOSU

Ce sont de nouveaux antipaludiques (artéméter, artésunate) extraits d'une plante, très rapidement efficaces, qui sont disponibles dans les pays d'endémie pour le traitement de l'accès grave (artéméter IM ou artésunate IV) ou en association aux amino-alcools dans l'accès simple (artéméter-luméfántrine, voir ce mot).

ANTIPARKINSONIENS

Plusieurs classes de médicaments ont des propriétés antiparkinsoniennes :

1. L'amantadine.
2. Les anticholinergiques : le bipéridène, le trihexyphénidyle, la tropatépine.
3. Les antidopaminergiques : la bromocriptine, l'entacapone, la L-Dopa, le lisuride, le pergolide, le priribedil, la pramipexole.
4. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B : sélégiline (maléate de).

Voir chacun de ces produits.

ANTIPROTÉASES

Voir Antithrombine III, Inhibiteur de la C1-estérase, Alpha-1-antitrypsine, Protéine C.

Inhibiteurs de protéase anti-VIH : voir Antirétroviraux.

ANTIPURINES

Voir Azathioprine, Cladribine, Fludarabine, Nélarabine, 6-Mercaptopurine, Thioguanine.

ANTIPYRIMIDINES

Voir Cytosine-Arabinoside, Capécitabine, Gemcitabine, Fluoro-5-uracile.

ANTIRÉTROVIRAUX

On les classe selon leur mécanisme d'action.

1. Inhibiteurs de la transcriptase inverse :

a) nucléosidiques : ce sont des « pro-médicaments » dont l'effet de blocage de la transcriptase inverse dépend d'une triple phosphorylation intracellulaire ;

b) non nucléosidiques : nombreuses interactions médicamenteuses, en particulier avec les antiprotéases, la rifampicine et la méthadone.

2. Antiprotéases : elles agissent sur la protéase du VIH. Inhibent le métabolisme des substrats du cytochrome p3A (principalement le ritonavir) ; elles interfèrent avec de nombreux médicaments, en particulier les benzodiazépines, la rifampicine, la méthadone. Elles ont en commun de pouvoir induire des lipodystrophies, une dysmétabolie avec augmentation des triglycérides et du cholestérol, parfois un diabète. Des associations d'antiprotéases sont possibles, permettant d'obtenir avec des posologies moindres, donc avec une meilleure tolérance, des taux sériques plus élevés et une meilleure cinétique.

Les antirétroviraux actuellement disponibles sont présentés dans le tableau 20.

Tableau 20. — Médicaments antirétroviraux.

MÉCANISME D'ACTION	DCI	SPÉCIALITÉ, PRÉSENTATION	POSOLOGIE*	EFFETS ASSOCIÉS
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	Zidovudine	Rétrovir, gél à 100 et 250 mg, cp à 300 mg, sol buv à 10 mg/ml, flacons IV à 200 mg	500 mg/24 h	Anémie, myosite réversibles à l'arrêt du traitement, incompatibilité avec la Stavudine
	Lamivudine	Epivir, cp à 150 et 300 mg, sol buv à 10 mg/ml	300 mg/24 h	Actif également sur le virus de l'hépatite B, pancréatite
	Didanosine	Videx, cp à 25, 50, 100, 150 mg	240 mg/m ² /j	Pancréatite, neuropathie périphérique
	Zalcitabine	Hivid, cp à 375 et 750 µg	2 250 µg/24 h	Pancréatite, neuropathie périphérique
	Stavudine	Zerit, gél à 15, 20, 30, 40 mg, sol buv à 1 mg/ml	0,5 mg/kg/12 h	Neuropathie périphérique, lipodystrophie possible
	Abacavir	Ziagen, cp à 300 mg, sol buv à 20 mg/ml	600 mg/24 h	Accidents allergiques sévères : fièvre, éruption cutanée, troubles digestifs, douleurs abdominales, fatigue, courbatures ou sensation de malaise général. La reprise du médicament peut mettre en jeu le pronostic vital, nécessité d'en avertir très précisément le patient. Atteinte hépatique possible
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Viramune, cp à 200 mg	400 mg/j	Allergie cutanée fréquente, atteinte hépatique. Nécessité de monter la dose progressivement en 15 jours
	Efavirenz	Sustiva, gél à 50, 100, 200 mg	15 mg/kg/j (le soir)	Allergie cutanée, atteinte hépatique, vertiges, insomnies voire troubles psychiques

* Réduire les doses d'inhibiteurs de la transcriptase inverse en cas d'insuffisance rénale (voir tableau 96, p. 385). Les posologies référencées sont celles du médicament utilisé seul. Elles doivent tenir compte des associations médicamenteuses.

Tableau 20. — Médicaments antirétroviraux. (suite)

MÉCANISME D'ACTION	DCI	SPÉCIALITÉ, PRÉSENTATION	POSOLOGIE*	EFFETS ASSOCIÉS
Antiprotéases	Saquinavir	Invirase, gél à 200 mg	600 mg/8 h	Assez bonne tolérance mais biodisponibilité très faible
	Ritonavir	Norvir, sol buv à 80 mg/ml	600 mg/12 h	Troubles gastro-intestinaux, diarrhée, paresthésies, troubles du sommeil, anxiété, bouffées vasomotrices, souvent liés à un surdosage. Nécessité d'augmenter les doses progressivement. Atteinte hépatique possible
	Indinavir	Crixivan, gél à 200 et 400 mg	800 mg/8 h	Lithiase rénale (nécessité de boissons abondantes)
	Nelfinavir	Viracept, cp à 250 mg, poudre orale à 50 mg/cuillère-mesure	Adulte : 750 mg/8 h Enfant : 25-30 mg/kg/j	Troubles digestifs divers. Assez bonne tolérance

* Réduire les doses d'inhibiteurs de la transcriptase inverse en cas d'insuffisance rénale (voir tableau 96, p. 385). Les posologies référencées sont celles du médicament utilisé seul. Elles doivent tenir compte des associations médicamenteuses.

ANTISEPTIQUES À USAGE EXTERNE

Ces produits n'ont pas le statut de médicament, mais répondent à des normes AFNOR. Ce sont des agents cytotoxiques qui, selon les molécules, peuvent avoir une activité bactéricide ou bactériostatique, virulicide et/ou fongicide. Leur action est souvent rapide, mais brève et peu spécifique.

1. En dehors de l'alcool éthylique à 60 ou 70°, les plus utilisés en pratique courante dermatologique regroupent des oxydants chlorés (solutions d'hypochlorite de sodium, voir Dakin) ou iodés (polyvidone iodée sous diverses formes), la chlorhexidine, l'hexamidine et les carbanilides (Solubacter, Septivon, Cutisan). Les dérivés organomercurels (borate de phénylmercure, Merfène) sont peu employés en raison de leur incompatibilité avec de nombreux produits. Le choix dépend de l'indication et du site à traiter (peau ou muqueuse, petite ou grande surface, peau saine ou lésée).

2. Les colorants, éosine et bleu de Milian, ne sont pas des antiseptiques efficaces. Ils ne sont employés actuellement que pour leurs effets asséchant ou colorant.

3. Les solutions hydro-alcooliques combinent un alcool à un agent antibactérien. Elles sont d'usage généralisé aujourd'hui pour le lavage antiseptique des mains (soins courants, lavage des mains « chirurgical »).

Indications

1. Infections cutanées bactériennes (impétigo ou impétiginisation, furoncles, folliculites, plaies surinfectées, abcès), seuls ou en association au traitement antibiotique général.

2. Désinfection des champs opératoires, plaies aiguës.

3. Traitement des brûlures et des dermatoses bulleuses.

Les antiseptiques à usage externe n'ont pas d'intérêt dans les soins d'ulcère de jambe, en dehors des épisodes de surinfection : leur application peut être responsable d'un retard de cicatrisation.

Effets indésirables

Irritation favorisée par des applications répétées sur peau lésée (voire incidents caustiques), eczéma de contact (hexamidine), photosensibilisation. Les dérivés iodés doivent être évités en cas de dysthyroïdie connue. Les effets systémiques sont très rares ; ils sont observés lors d'applications répétées, en particulier chez le nourrisson.

ANTISPASMODIQUES

Composés agissant sur le relâchement des muscles lisses soit par action directe, soit par action anticholinergique (voir Anticholinergiques, p. 47). Il est préférable d'éviter les anticholinergiques (Atropine, Belladone) en raison de leurs effets secondaires, notamment le risque de glaucome à angle fermé. Les antispasmodiques d'utilisation courante sont détaillés dans le tableau 21.

Tableau 21. — Antispasmodiques musculotropes d'utilisation courante.

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	POSOLOGIE
Phloroglucinol	Spasfon	cp 160 mg, suppos 300 mg, sol inj IM et IV 40 mg	6 cp/j 3 suppos/j 1 à 3 amp/j
Pinavérine bromure	Dicetel	cp 50 et 100 mg	200 mg/j
Mébéverine chlorhydrate	Duspatalin, Spasmopriv	cp 100 et 200 mg	2 à 3 gél/j
Trimébutine	Débridat	cp 100 mg, sol inj IM et IV 50 mg, suppos 100 mg, susp buv 74 mg/sachet, susp nourrisson 4 et 8 mg/ml	Adultes : 300 à 600 mg/j Enfants : 5 mg/kg/j
Alvérine-siméthicone	Météospasmyl	caps 60 mg-300 mg	2 à 3 caps/j
Phloroglucinol-siméthicone	Météoxane	gél 125 mg-80 mg	2 gél 3/j

Indications

Douleurs digestives fonctionnelles. Coliques néphrétiques (phloroglucinol).

ANTITHROMBINE III

Syn : cofacteur de l'héparine. Protéine plasmatique dont la liaison à l'héparine lui confère un effet anticoagulant. Demi-vie plasmatique de 55 heures. Spécialité : Aclotine, flacons de 5 et 10 ml à 100 UI/ml. L'inactivation des virus (VIH et hépatite)

est actuellement assurée par la sélection des plasmas négatifs et par pasteurisation. Coût élevé.

Indications

Déficits constitutionnels et acquis sévères (< 60 %) en antithrombine III, en association avec l'héparine, principalement lorsque le risque thrombotique est important (suites de couches, suites opératoires).

Posologie

1. Déficits constitutionnels : 30 à 50 UI/kg tous les deux jours en moyenne (1 UI/kg augmente la concentration plasmatique d'antithrombine III de 2 %).

2. Déficits acquis : dose initiale de 40 à 50 UI/kg, voire 100 UI/kg ; doses ultérieures, selon la cause du déficit acquis, l'état clinique et le suivi biologique.

ANTITHYROÏDIENS DE SYNTHÈSE

Trois produits sont commercialisés en France : le benzylthiouracile (Basdène, comprimés à 25 mg), le propylthiouracile (Proracyl, comprimés à 50 mg) et le carbimazole (Néo-mercazole, en comprimés à 5 mg et 20 mg).

Indications

Maladie de Basedow (soit traitement de fond de 18 à 24 mois, soit à titre préopératoire, de 2 à 6 mois). Plus rarement, les goitres nodulaires toxiques (qui nécessitent une intervention chirurgicale ou un traitement par l'iode ¹³¹). Les antithyroïdiens ne sont pas indiqués dans les goitres simples, dont ils augmentent le volume.

Posologie

20 à 60 mg/j (Néo-mercazole) ou 100 à 300 mg/j (Basdène) ou 200 à 600 mg/j, en trois prises quotidiennes selon l'intensité de l'hyperthyroïdie. Posologie lentement dégressive après le 1^{er} mois pour maintenir l'euthyroïdie avec la dose minimale efficace. Ne pas cesser le traitement avant 18 mois (risque de récurrence). En cas d'hypothyroïdie après quelques semaines, ne pas cesser le traitement, mais associer de la L-thyroxine 25-100 µg/j.

Suivre l'hémogramme surtout au 15^e jour. Pendant la grossesse : posologie plus faible, tolérer une légère hyperthyroïdie, ne pas associer la L-thyroxine.

Incidents et accidents

Agranulocytose (0,5 % des traitements). Hypothyroïdie fœtale (posologie excessive). Éruption cutanée. Accentuation du goitre.

Voir Médicaments et allaitement, p. 396.

ALPHA-1-ANTITRYPSINE

Protéine plasmatique. Spécialité : Alfalastin, flacons injectables IV (1 g/30 ml). Disponible par l'intermédiaire des pharmacies hospitalières selon une procédure d'autorisation temporaire d'utilisation.

Indication

Déficit en alpha-1-antitrypsine (voir p. 993).

Posologie

60 mg/kg une fois par semaine. L'objectif est le maintien d'un taux plasmatique minimum de 0,50 g/l.

ANTITUBERCULEUX

Voir Éthambutol, Isoniazide, Pyrazinamide, Rifampicine.

D'autres antituberculeux, d'usage actuellement très restreint, sont disponibles par une procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (voir tableau 103, p. 404) : cyclosérine (gélules 250 mg), éthionamide (Trécator, comprimés 250 mg).

ANTIVIRAUX

Au cours des 25 dernières années, l'arsenal des médicaments à activité antivirale s'est considérablement étendu. Dans le tableau 22, sont détaillées les principales molécules à activité antivirale (en dehors des antirétroviraux actifs sur le VIH : voir Antirétroviraux). Ces médicaments ont une activité plus ou moins spécifique sur les virus mentionnés. Comme pour les autres agents anti-infectieux, on connaît maintenant le développement de processus de résistance aux antiviraux développés par les virus : virus herpétique, cytomégalovirus, virus de la grippe (se reporter à chacun des médicaments mentionnés dans le tableau 22).

L'usage local d'antiviraux est surtout ophtalmologique pour les infections à virus du groupe herpès. Voir Collyres et pommades ophtalmologiques.

Tableau 22. — Médicaments antiviraux*.

CATÉGORIE DE VIRUS	ANTIVIRAUX ACTIFS
Herpès (HSV 1 et 2) et Varicelle-Zona	Aciclovir, valaciclovir, famciclovir
Cytomégalovirus (CMV)	Ganciclovir, foscarnet, cidofovir
Virus respiratoire syncytial	Ribavirine
Grippe	Ribavirine, amantadine/rimantadine, zanamivir, oséltamivir
Virus des hépatites B et C	Interféron alpha, ribavirine, lamivudine, famciclovir, lobucavir, adéfovir, dipivoxil

* Pour les antirétroviraux actifs sur VIH, voir p. 63.

ANTIVITAMINES K

Liste I.

Anticoagulants actifs par voie orale, ce qui permet un traitement au long cours.

On distingue deux grandes familles : les indanediones (Préviscan) et les dérivés de la coumarine (dicoumariniques : Coumadine, Sintrom). La rapidité et la durée d'action sont leurs caractéristiques principales. Ces substances inhibent la gamma-carboxylation hépatique vitamine K-dépendante de la prothrombine, de la proconvertine, du facteur antihémophilique B et du facteur Stuart en se substituant à la vitamine K : cela explique leur action différée s'exerçant en 24 à 72 heures. Ils ne sont actifs qu'in vivo. Spécialités : voir tableau 23.

Indications

Maladie thrombo-embolique veineuse. Traitement des thromboses artérielles. Arythmie complète par fibrillation auriculaire. Prothèses valvulaires cardiaques mécaniques.

Tableau 23. — Antivitamines K.

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	DÉLAI D'ACTION	RÉMANENCE*
Acénocoumarol	Sintrom Mini-sintrom	cp 4 mg cp 1 mg	24 à 36 h	24 à 36 h
Warfarine	Coumadine	cp 2 et 5 mg	36-72 h	96 h
Fluindione	Préviscan	cp à 20 mg	36 à 48 h	36 à 48 h

* Rémanence spontanée : temps nécessaire pour que les formes inactives des facteurs vitamine K-dépendants (PIVKA ou *Protein Induced by Vitamine K Absence*) soient, après arrêt des antivitamines K, remplacées dans le sang par des formes actives gamma-carboxylées. Ce temps est beaucoup plus court (4 à 6 heures) si on injecte de la vitamine K₁ naturelle.

Surveillance du traitement

Le traitement exige une surveillance stricte, principalement à sa période initiale. Le taux de prothrombine dont le résultat exprime un pourcentage d'activité est peu reproductible et lui fait préférer un mode d'expression plus standardisé : l'INR (*International Normalized Ratio*) (voir p. 1611). Selon le degré d'hypocoagulabilité souhaitée, dépendant de la nature de l'accident thrombotique, l'INR doit être compris entre 2 et 3 (thrombose veineuse des membres, fibrillation auriculaire) et entre 3 et 4,5 (embolie pulmonaire, thrombose cave emboligène, thromboses artérielles, coronaires). Le premier contrôle de l'INR dépend de la demi-vie du médicament utilisé (entre le 2^e et le 4^e jour du traitement). Les contrôles ultérieurs auront lieu tous les deux jours jusqu'à l'obtention de l'équilibre, puis espacés d'une semaine et finalement d'un mois. Le taux de prothrombine ne doit plus être utilisé pour exprimer le degré d'hypocoagulabilité sous traitement antivitaminique K.

Accidents

Hémorragies en cas de surdosage, dont le traitement est la perfusion intraveineuse de fraction coagulante PPSB (voir Complexe prothrombinique). L'administration de vitamine K₁ a un effet retardé (4 à 6 heures).

Les dérivés de l'indanedione, en particulier la pindione, peuvent entraîner de très sévères accidents de mécanisme immuno-allergique associant une érythrodermie, un ictère et une néphrite interstitielle aiguë.

Interférences thérapeutiques

Elles sont nombreuses et à l'origine de fluctuations thérapeutiques dans le sens d'une potentialisation (hypocoagulabilité excessive) ou d'une inhibition (insuffisance d'hypocoagulabilité) :

1. Augmentent l'effet anticoagulant : allopurinol, stéroïdes anabolisants, tétracycline, céfalotine, clofibrate, phénylbutazone, indométacine, quinine, quinidine, salicylates, sulfamides, hormones thyroïdiennes, amiodarone, sulfinpyrazone, cimétidine.

2. Diminuent l'effet anticoagulant : barbituriques, contraceptifs oraux, phénitoïne, antihistaminiques, azathioprine, colchicine, méprobamate, rifamycine, cholestyramine.

3. Certains aliments peuvent influencer l'absorption de la vitamine K ou des médicaments antivitaminiques K : choux, brocolis, huiles de poisson.

Les anti-vitamines K potentialisent l'action des sulfamides hypoglycémifiants et de la phénylhydantoïne.

Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

ANXIOLYTIQUES

Syn : tranquillisants. Médicaments psychotropes, psycholeptiques dont l'effet chimique prédominant consiste, aux doses habituelles, en une réduction de la tension émotionnelle. Prescription limitée à 12 semaines.

Les anxiolytiques peuvent être classés en trois catégories (voir tableau 24) :

1. Les benzodiazépines (à l'exception des produits utilisés comme hypnotiques, voir p. 192).

2. Les carbamates.

3. Les pipérazines.

Tableau 24. — Anxiolytiques.

CLASSE	DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	POSOLOGIE /J	PIC PLASMATIQUE	DEMI-VIE
Benzo- diazé- pines	Alprazolam	Xanax	cp 0,25 et 0,50 mg	0,75-4 mg	30 min-2 h	10-20 h
	Bromazépam	Lexomil	cp 6 mg	6-18 mg	2-4 h	20 h
	Chlordiazé- poxide	Librax	cp 5 mg	5-20 mg	2-6 h	20-24 h
	Clobazam	Urbanyl	gél 5 mg, cp 10 et 20 mg	20-40 mg	2 h	20 h
	Clorazépate	Tranxène	gél 5, 10 et 20 mg amp IM 20, 50 et 100 mg	5-90 mg 20-200 mg	1 h	30-150 h
	Clotiazépam	Veratran	cp 5 et 10 mg	10-30 mg	1 h	4 h
	Diazépam	Valium	cp 2, 5, 10 mg sol 0,3 mg/ goutte amp IM 10 mg	5-40 mg	30-90 min 1-3 h	30-40 h
	Loflazépate	Victan	cp 2 mg	1-4 mg	1 h 30	75 h
	Lorazépam	Témesta	cp 1 et 2,5 mg	2-7,5 mg	30 min-4 h	10-20 h
	Nordazépam	Nordaz	cp 7,5 et 15 mg	7,5-15 mg	1 h 30	30-150 h
	Oxazépam	Séresta	cp 10 et 50 mg	25-150 mg	1-4 h	5-15 h
	Prazépam	Lysanxia	cp 10 et 40 mg sol buv 0,5 mg/goutte	10-60 mg 10-30 mg	4-6 h	30-150 h

Certains de ces médicaments peuvent être dosés dans le sang (voir tableau 94, p. 374 et tableau 95, p. 377).

Tableau 24. — Anxiolytiques. (suite)

CLASSE	DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	POSOLOGIE /J	PIC PLASMATIQUE	DEMI-VIE
Carbamates	Méprobamate	Équanil	cp 250 et 400 mg amp IM 400 mg/5 ml	800-1 600 mg 400-1 200 mg	1-2 h	12 h
Pipérazines	Buspirone	Buspar	cp 10 mg	15-60 mg	1-1 h 30	2-11 h
	Hydroxyzine	Atarax	cp 25 et 100 mg	50-300 mg	2 h	13-20 h
			sirop 2 mg/ml amp IM 100 mg/2 ml	30-120 mg 50-300 mg		
Autres	Captodiamine	Covatine	cp 50 mg	150 mg	—	—
	Étifoquine	Stresam	gél 50 mg	150-200 mg	—	—
	Prégabaline	Lyrica	gél 25, 50, 75, 100, 150, 200, et 300 mg	150-600 mg	1 h	6 h

Certains de ces médicaments peuvent être dosés dans le sang (voir tableau 94, p. 374 et tableau 95, p. 377).

Indications

États anxieux, manifestations caractérielles, des troubles du sommeil. Association avec les thymo-analeptiques (correction des effets incisifs).

Contre-indications

Myasthénie.

Attention ! Un état dépressif non reconnu peut être masqué par des tranquillisants qui n'ont aucun effet antidépresseur et se décompenser brutalement par une tentative de suicide. Un anxiolytique ne remplace pas le temps passé à écouter attentivement une personne et à évaluer la nécessité d'une approche psychothérapique ; si c'est le cas, c'est un médicament de confort pour le médecin.

Effets indésirables

Potentialisent les autres psychotropes et l'alcool. Ils n'entraînent pas de dépendance physique, mais une dépendance psychique n'est pas rare, source d'abus qui, au long cours, ont des effets nocifs (indifférence, apathie, troubles mnésiques).

Voir aussi Intoxication par les tranquillisants, p. 1286.

APOMORPHINE

Liste I.

Dérivé de la morphine. Spécialité : Apokinon, apomorphine chlorhydrate en soluté injectable SC à 1 % (ampoules à 10 et 30 mg).

Indications et posologie

1. Vomitif à action centrale (agit vite, fort et pour peu de temps) : 5 mg de chlorhydrate d'apomorphine en injection hypodermique (la renouveler éventuellement dans les 24 heures).

2. Blocages moteurs aigus de la maladie de Parkinson (phénomène on-off) : soit injection sous-cutanée de 1 mg (ou 20 µg/kg), et éventuellement augmenter par paliers de 1 mg jusqu'à obtention d'un effet de déblocage ; soit perfusion sous-cutanée continue au débit initial de 1 mg/h.

APRÉPITANT

Liste I.

Antinauséux. Inhibiteur des récepteurs de la neurokinine 1 du nerf pneumogastrique sur lesquels agit la substance P, neurotransmetteur majeur des réactions nauséuses. Cette voie, parallèle à celles des récepteurs de la 5-HT, en diffère par le caractère surtout retardé de la réaction nauséuse. Spécialité : Emend, gélules à 80 et 125 mg.

Indications et posologie

Nausées et vomissements induits par les chimiothérapies moyennement et fortement émétisantes, notamment le cisplatine, en association avec un inhibiteur de 5-HT₃ et un corticoïde.

Posologie

125 mg le premier jour, 80 mg/j les deux jours suivants.

Contre-indications

Liées aux interactions avec les médicaments métabolisés par CYP3A4, notamment la pimozide, la terbénafine, l'artémisole et le cisapride.

ARGRATOBAN

Dérivé substitué de l'arginine exerçant une inhibition réversible sur la thrombine libre et liée au fibrinogène. Métabolisme principalement hépatique. Prolonge le temps de Quick et augmente l'INR, ne facilitant pas la transition vers le traitement anticoagulant par voie orale. Les principaux avantages de cet anticoagulant sont une efficacité rapidement réversible (demi-vie de 30 minutes) et l'absence de réactivité croisée avec les anticorps induits par l'héparine. Spécialité : Argatra, solution injectable IV à 100 mg/ml ; disponible selon une procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (voir tableau 103, p. 404).

Indications et posologie

Thrombopénie ou thrombose induite par l'héparine : perfusion veineuse continue selon un débit de 2,0 µg/kg/minute, modulé afin d'allonger le TCA entre 1,5 et 3 fois la normale.

Effets indésirables

Risque hémorragique. Ne pas utiliser en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

ARIPIRAZOLE

Liste I.

Dihydroquinolinone, antipsychotique de secondes générations présentant moins d'effets extrapyramidaux que les neuroleptiques classiques types halopéridol. Spécialité : Abilify, comprimés à 5, 10 et 15 mg et comprimés orodispersibles à 10 et 15 mg.

Indications

Schizophrénie. Traitement des états maniaques.

Posologie

10 à 15 mg en une seule prise.

Effets secondaires

Événements cérébrovasculaires (ne pas le prescrire chez les sujets déments). Insomnie, impatiences, voire akathisie.

ARSENIC

Utilisé en thérapeutique sous forme de trioxyde d'arsenic. Mode d'action intracellulaire complexe passant par la génération de superoxydes et d' H_2O_2 et entraînant l'apoptose par toxicité mitochondriale. À faibles doses, exerce un effet de différenciation cellulaire. Spécialité : Trisenox, solution injectable IV à 1 mg/ml, flacons de 10 ml.

Indication

Leucémie aiguë à promyélocytes.

Posologie

Traitement d'induction : dose de 0,15 mg/kg/j IV jusqu'à rémission médullaire. Cycles d'entretien : 0,15 mg/kg/j 5 jours de suite, 1 fois par semaine pendant 5 semaines.

Effets indésirables

Syndrome de différenciation, similaire à celui observé avec l'acide rétinoïque (voir Syndrome de l'acide rétinoïque, p. 311). Allongement de QT. Hyperglycémie, hypokaliémie, augmentation des taux d'alanine-aminotransférase.

Contre-indications

Grossesse et allaitement.

ARTÉMÉTHER-LUMÉFANTRINE

Liste I.

Antipaludique en association fixe : l'activité de l'artéméther (artémisinine) rapide et intense est complétée par celle de la luméfántrine (amino-alcool), plus lente mais avec une longue demi-vie. Spécialités : Coartem en zone tropicale et Riamet en Europe, sur prescription hospitalière en France, en comprimés dosés à 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfántrine.

Indication

Traitement curatif du paludisme non compliqué à *P. falciparum*, notamment en cas de chloroquinorésistance, chez l'adulte et l'enfant à partir de 5 kg.

Posologie

Adulte : 4 comprimés par prise ; enfant : 1 à 3 comprimés par prise, 4 comprimés à partir de 35 kg. Six prises réparties sur une durée totale de 60 heures, selon le schéma suivant : à H0 (première prise), H8, H24, H36, H48, H60 (ou 2 fois par jour pendant 3 jours), de préférence avec un aliment gras.

Effets indésirables

Troubles digestifs peu marqués, allongement modéré de l'espace QT sans cardiotoxicité.

L-ASPARAGINASE

Liste I.

Enzyme utilisée dans le traitement des leucémies aiguës en réduisant l'asparagine exogène. La L-asparaginase inhibe le développement des cellules tumorales inaptes à une synthèse suffisante de cet acide aminé. Préparée à partir de cultures d'*Escherichia coli*. Spécialités : Kidrolase (ampoules à 10 000 unités) par voies IV, IM ou intrarachidienne ; Oncospar (ampoules 750 UI/ml), formulation retard pégylée disponible par ATU (AFSSAPS).

Indications

Leucémies aiguës lymphoblastiques, lymphomes. Utilisée dans le traitement d'attaque (associée aux autres chimiothérapies).

Posologie

1 000 U/kg/j en cure de 10 jours en moyenne. Voie intrarachidienne pour le traitement des méningites lymphoblastiques : 1 000 à 2 000 U par injection.

Nécessité d'un contrôle très strict des fonctions hépatiques, du fibrinogène, de la glycémie.

Contre-indication

Insuffisance hépatique préexistante.

Effets secondaires

Insuffisance hépatique (l'hypocholestérolémie et la diminution du fibrinogène sont les premières manifestations). Ictère et signes rétionnels sont parfois observés. Fièvre, nausées, vomissements, confusion, hypertriglycéridémie, hyperglycémie.

ASSISTANCE CARDIAQUE ET CARDIO-CIRCULATOIRE

Syn : *extra-corporeal life support*, ECLS. On en distingue quatre types.

I. ASSISTANCE CIRCULATOIRE PAR CONTRE-PULSION INTRA-AORTIQUE

Technique

Un ballonnet de 20 à 40 ml est introduit par voie artérielle fémorale rétrograde et positionné dans l'aorte thoracique descendante. Le gonflage du ballonnet, avec un gaz inerte, lors de la diastole augmente la pression diastolique aortique et la perfusion coronaire ; son dégonflement juste avant la systole facilite l'éjection ventriculaire et diminue le travail cardiaque.

Indications

Choc cardiogénique ischémique, en complément d'une revascularisation complète ; complications mécaniques (insuffisance mitrale aiguë et communication interventriculaire) de l'infarctus myocardique aigu, en préparation courte de leur cure chirurgicale ; choc cardiogénique post-opératoire.

Contre-indications

Insuffisance aortique et arythmie complète par fibrillation atriale.

II. ASSISTANCE CIRCULATOIRE PÉRIPHÉRIQUE TEMPORAIRE

Technique

Dérivation extracorporelle veino-artérielle fémorale assurant un débit de 1 à 4 litres/min maximum.

Indications

Utilisée préférentiellement dans les chocs cardiogéniques infectieux ou toxiques, en association avec la technique d'hypothermie.

III. ASSISTANCE VENTRICULAIRE GAUCHE PERCUTANÉE TEMPORAIRE

Technique

Dérivation ventriculo-aortique introduite par voie artérielle fémorale rétrograde assurant un débit de 2,5 à 5 l/min maximum.

Indications

En cours d'évaluation dans le choc cardiogénique de l'infarctus myocardique aigu, en association avec la contre-pulsion intra-aortique.

IV. ASSISTANCES VENTRICULAIRES PROLONGÉES DU VENTRICULE GAUCHE

Technique

Matériel de type Novacor ou biventriculaire de type Jarwick.

Indications

Autorisant une certaine mobilité, elles sont utilisées en milieu chirurgical dans l'insuffisance cardiaque réfractaire du sujet jeune soit en pont dans l'attente d'une transplantation, soit de manière prolongée.

ATOSIBAN

Liste I.

Tocolytique. Peptide de synthèse antagoniste compétitif de l'ocytocine au niveau des récepteurs, l'atosiban se lie également aux récepteurs de la vasopressine, inhibant ainsi son effet. Spécialité : Tractocile, solution pour injections IV à 7,5 mg/ml (flacons de 0,9 et 5 ml).

Indications

Tocolyse en cas de menace d'accouchement prématuré entre 24 et 33 semaines de gestation (soit 26 et 35 semaines d'aménorrhée). Actuellement, se place après les inhibiteurs calciques et les bêta-2-mimétiques en raison du coût du traitement et l'absence de supériorité thérapeutique comparé aux inhibiteurs calciques.

Posologie

Administration intraveineuse en trois étapes successives : bolus initial (6,75 mg), immédiatement suivi d'une perfusion continue à forte dose (perfusion de charge 300 µg/min pendant trois heures) suivie d'une perfusion d'entretien (100 µg/min pendant 45 heures au maximum). La durée du traitement ne doit pas dépasser 48 heures.

Contre-indications

Celles de la tocolyse : chorioamniotite principalement.

ATOVAQUONE

Liste I.

Inhibiteur de la multiplication de certains micro-organismes unicellulaires eucaryotes (*Pneumocystis*, *Plasmodium*, *Toxoplasma*). Spécialité : Wellvone, en comprimés à 250 mg et suspension mieux absorbée à 750 mg pour 5 ml. Usage hospitalier seulement.

Indication

Traitement des formes peu sévères de pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, en cas d'intolérance au cotrimoxazole.

Posologie

L'administration doit toujours avoir lieu avec un repas pour améliorer la biodisponibilité.

Comprimés : 750 mg (3 comprimés), 3 fois par jour. Suspension : 750 mg (5 ml), 2 fois par jour. Durée du traitement de 21 jours.

Effets indésirables

Éruptions, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées.

ATOVAQUONE-PROGUANIL

Liste I.

Antipaludique en association fixe : le proguanil potentialise l'activité de l'atovaquone et prévient l'apparition des résistances. Spécialité : Malarone, en comprimés dosés à 250 mg d'atovaquone et 100 mg de proguanil et de Malarone enfants en comprimés dosés à 62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de proguanil.

Indications

Traitement curatif du paludisme non compliqué à *P. falciparum*, notamment en cas de chloroquinorésistance, chez l'adulte et l'enfant à partir de 5 kg.

Traitement prophylactique du paludisme de l'adulte et de l'enfant voyageurs dans les zones de chimiorésistance.

Posologie

La posologie est chez l'adulte de 4 comprimés par jour en prise unique, de préférence avec un aliment gras, pendant 3 jours consécutifs. Chez l'enfant de 5 à 11 kg, elle est de 2 à 3 comprimés enfants par jour et chez l'enfant de 11 à 40 kg, elle est de 1 à 3 comprimés adultes, de préférence avec un aliment gras, pendant 3 jours consécutifs.

Effets indésirables

Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée.

ATROPINE

Liste I.

Ester tropique du tropanol racémique (l'hyoscyamine étant l'isomère lévogyre). Alcaloïde de la belladone. Type des parasympholytiques (curarisant des fibres lisses). Très toxique. Nombreuses spécialités : collyres à 0,3 %, 0,5 %, 1 % ; solutés injectables SC et IV à 0,25, 0,50 et 1 mg/ml.

Voir Médicaments et allaitement (p. 396) et Médicaments utilisables chez le nouveau-né (p. 398).

Indications

1. Antispasmodique (spasmes digestifs, vésiculaires, urétraux, bronchiques...), tarit les sécrétions...
2. Antidote du syndrome muscarinique induit par les inhibiteurs irréversibles (insecticides organophosphorés et armes chimiques neurotoxiques) ou réversibles (insecticides carbamates et médicaments à effets anticholinestérasiques), des cholinestérases et par l'intoxication par les clitocybes blancs (voir chacun de ces mots dans le chapitre Intoxications).
3. Bloc sino-auriculaire aigu, bradycardies de l'infarctus du myocarde.
4. Cycloplégie : uvéites.

Posologie

1. Antispasmodique. Chez l'adulte : 0,25 à 1 mg toutes les 6 heures, sans dépasser 2 mg/jour. Chez l'enfant : 0,25 mg (2-6 ans) à 0,50 mg (après 6 ans) en dose unique.
2. Syndrome muscarinique. Chez l'adulte, injection de 2 mg par voie IM ou IV répétée toutes les 3 à 5 minutes jusqu'à tarissement des sécrétions bronchiques, disparition du bronchospasme, fréquence cardiaque supérieure à 80/min, puis administration en perfusion continue. Posologie initiale IV chez l'enfant de 0,02 mg/kg.
3. En cardiologie, injection de 0,5 à 1 mg par voie IV lente.
4. Cycloplégie. En collyre, dose maximale de 6 gouttes de la solution à 0,3 % chez l'enfant de moins de 15 ans.

Contre-indication

Glaucome aigu par fermeture de l'angle. Utilisation possible de l'atropine en cas de glaucome chronique sous réserve que l'angle est ouvert.

Intoxication

Voir Intoxication par la belladone (voir tableau 191, p. 1269).

AZACYTIDINE

Liste I.

Cytostatique de la catégorie des antipyrimidines. Agit, selon sa concentration intracellulaire, comme agent cytotatique ou comme agent déméthylant (la méthylation est un processus par lequel l'ADN est inactivé). Spécialité : Vidaza, en solution injectable SC à 25 mg/ml (flacons de 4 ml).

Indications

Myélodysplasies de gravité intermédiaire et forte, leucémies aiguës myéloïdes où l'âge et/ou l'état clinique contre-indique un traitement par chimiothérapie aplasante et/ou allogreffe.

Posologie

Cycles de 75 mg/m²/j par voie sous-cutanée pendant 7 jours, une fois par mois.

Effets indésirables

Toxicité hématologique.

Contre-indications

Grossesse, allaitement.

AZATHIOPRINE

Liste I.

6 (1-méthyl-4-nitro-5-imidazolyl) thiopurine. Antimétabolite entrant en compétition avec les purines et leurs précurseurs dans la synthèse des acides nucléiques. Utilisé comme immunosuppresseur. Spécialité : Imurel, en comprimés à 25 et 50 mg et solution injectable à 50 mg.

Indications

1. Transplantation d'organes (en particulier transplantation rénale).
2. Traitement « immunosuppresseur » : lupus érythémateux systémique, certaines glomérulopathies, anémies hémolytiques auto-immunes, hépatites chroniques, dermatopolymyosites, vascularites systémiques, purpura thrombopénique idiopathique, réaction chronique du greffon contre l'hôte après greffe de cellules souches hématopoïétiques, etc.

Posologie

1 à 3 mg/kg/j. Une surveillance hématologique et hépatique régulière s'impose.

Effets secondaires

Nausées, vomissements, aplasie médullaire, hépatite. Diminue la résistance aux infections.

Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

BACLOFÈNE

Liste I.

Myorelaxant par activité dépressive médullaire, non curarisant. Spécialité : Liorésal, comprimés à 10 mg et solution injectable intrathécale à 0,5 mg/ml.

Indications

Spasticité chronique d'origine médullaire.

Posologie

Voie orale : progressive selon tolérance jusqu'à 0,5 à 1 mg/kg/j.

Voie intrathécale : commencer par une dose test de 25 µg (enfants) à 50 µg (adultes), injectée en une minute. Augmenter la dose quotidienne par paliers de 25 µg jusqu'à obtention d'une sédation de spasticité de 6 à 8 heures. La dose quotidienne à administrer par pompe continue est en moyenne le double de celle déterminée par la dose-test efficace. Elle est adaptée par paliers de 10 à 30 % pour maintenir un effet optimal (généralement entre 300 et 800 µg/j).

Contre-indications

État psychotique, comitialité, maladie ulcéreuse.

BAINS DE BOUCHE

Solutions proposées pour l'hygiène buccale, mais surtout en traitement d'appoint des lésions buccales érosives (herpès), ulcérées (aphtes), inflammatoires (gingivites, stomatites), des plaies (extractions dentaires) ou des infections bactériennes ou fongiques. De compositions très variées, ils sont tous antiseptiques, la plupart à base de chlorhexidine ou hexétidine (action rémanente plusieurs heures). Ils doivent tous être dilués avant usage. Les composants sont tous susceptibles d'entraîner une allergie. La présence de menthol comme correcteur du goût contre-indique leur utilisation chez l'enfant de moins de 3 ans.

Indications

Dans les affections sévères (mucites radiques, chimiothérapiques, hémopathies), utiliser la préparation suivante (de conservation limitée) : dans du sérum bicarbonaté 14 ‰ (400 ml), ajouter 1 flacon de 90 ml d'antiseptique (chlorhexidine, Eludril), 1 flacon d'antifongique en solution (amphotéricine B, Fungizone) auquel on peut adjoindre un anesthésique (lidocaïne 2 % un flacon de 20 ml), et éventuellement un corticoïde sous forme de prednisone (Solupred, 20 mg) dont les comprimés seront dissous dans un quart de verre du mélange utilisé 3 à 6 fois par jour.

Un bon procédé de traitement symptomatique des érosions diffuses, surtout quand elles siègent dans la partie postérieure de la langue, est de faire suivre le bain de bouche d'un pansement muqueux protecteur utilisant les préparations gastriques (gel de Polysilane [diméticone], Maalox, Ulcar [sucralfate]).

BCG

Bacille de Calmette et Guérin. Vaccin vivant obtenu à partir du bacille tuberculeux, atténué par repiquages sur milieu de culture approprié. L'efficacité du BCG est réelle (réduction de l'incidence de la tuberculose, toutes formes confondues, et quasi-disparition des formes graves, en particulier méningées). Présenté en doses de lyophilisat à reconstituer pour injection intradermique.

Voir Vaccins, p. 353.

Indications

La vaccination n'est plus obligatoire, sauf cas particuliers : certains professionnels (écoles maternelles, prisons, secours et incendie). Recommandée chez sujets à risque.

Effets indésirables

Les complications du BCG sont rares : adénite locorégionale et bécégite en cas d'immunodépression.

Contre-indications

Limitées aux maladies infectieuses évolutives, aux états d'immunodépression, aux maladies allergiques.

BCG INTRAVÉSICAL

Immunothérapie. Spécialité : Immucyst, ampoules contenant 1,8 à 19,2.10⁸ UFC de bacilles Calmette et Guérin pour instillations vésicales.

Indications

Immunothérapie endovésicale utilisée dans la prévention des récides des polypes de vessie, dans le traitement des carcinomes in situ de vessie et des tumeurs infiltrant le chorion de la muqueuse vésicale (T1).

Résultats excellents dans la prévention des récides et pour éviter l'infiltration tumorale du muscle vésical.

Posologie

Instillations d'une ampoule à 1 semaine d'intervalle. L'instillation ne doit être effectuée que si le sondage a été totalement atraumatique (sinon risque de bécégite).

Effets secondaires

Réactions fébriles, cystites avec réaction générale (fièvre, toux, réaction hépatique).

BENZOATE DE BENZYLE

$C_6H_5-CO_2-CH-C_6H_5$. Ester benzylique de l'acide benzoïque, il est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et les huiles. Antiscabieux. Spécialité : Ascabiol, en lotion alcoolique à 10 %.

Indication

Gale.

Mode d'emploi

Badigeonner l'ensemble du corps, en insistant sur les plis, les organes génitaux externes. Laisser agir 24 heures, puis éliminer le produit par une toilette générale à l'eau.

Un deuxième badigeon peut être réalisé 24 heures après le premier.

BÊTA-LACTAMINES

Famille d'antibiotiques comprenant les pénicillines (G, V, A et M, les carboxypénicillines et les uréidopénicillines) et les céphalosporines (voir ces mots).

BÊTA-1-MIMÉTIQUES

Voir Dobutamine, Dopamine, Isopréraline.

BÊTA-2-MIMÉTIQUES

Liste I.

Médicaments sympathomimétiques agissant de manière sélective sur les récepteurs bêta 2 des muscles bronchiques et utérins. Activité réduite sur les récepteurs bêta 1 du muscle cardiaque, mais non nulle (tachycardie).

1. Action bronchodilatatrice majeure apparaissant après administration soit par voie générale (perfusion IV, injection sous-cutanée ou absorption per os), soit par voie locale en aérosols. L'efficacité de cette dernière méthode est tributaire d'une technique de prise correcte, de l'absence d'une hypersécrétion bronchique. Le passage sanguin est négligeable en cas d'usage local.

2. Effet tocolytique obtenu par voie parentérale.

Spécialités. Plusieurs produits sont actuellement présentés sous de nombreuses formes : salbutamol (Ventoline), en aérosols doseurs (100 µg/bouffée), solution pour nébulisation à 1,25, 2,5 et 5 mg/dose, comprimés à 2 mg, suppositoires à 1 mg, ampoules injectables IM ou SC à 0,5 mg et IV à 5 mg ; terbutaline (Bricanyl), en aérosol doseur (250 µg/bouffée), solution pour nébulisation et comprimés à 5 mg, et en ampoules (IV ou SC) à 0,5 mg.

Indications et posologie

1. Crise d'asthme : à titre préventif, 1 à 2 bouffées 4 fois/j ; à titre curatif, 1 à 2 bouffées à renouveler si nécessaire 1 fois. Ne pas dépasser au total 15 bouffées par jour. Voie IV réservée à l'état de mal asthmatic (1 mg/h).

2. Menace d'accouchement prématuré, tocolyse avant césarienne (actuellement moins utilisé en raison des effets secondaires) : perfusion de 10 à 20 µg/min (efficacité en 15 minutes). Relai par la voie IM (0,5 mg, 4 fois/j), rectale (1 suppositoire à 1 mg, 4 fois/j) ou orale (1 comprimé, 3-4 fois/j).

Contre-indications

1. À la voie générale : troubles du rythme cardiaque, hyperkaliémie, hyperthyroïdie, insuffisance coronarienne, glaucome, traitement par les inhibiteurs de la monoamine oxydase.

2. La grossesse et le diabète insulino-dépendant exigent des précautions d'emploi.

Effets indésirables

Tachycardie, tremblements, élévation de la glycémie.

BÉVACIZUMAB

Anticorps monoclonal anti-angiogénique (neutralise le VEGF). Spécialité : Avastin, solution pour perfusion, flacons de 100 et 400 mg.

Indication et posologie

Cancers avancés ou métastatiques du sein et du rein (10 mg/kg/15 jours), du colon-rectum (5 à 10 mg/kg/15 jours), cancer bronchique non à petites cellules (7,5 à 15 mg/kg/3 semaines). Administré en perfusions IV lentes (90 min), en association à des agents chimiothérapeutiques.

Contre-indication

Grossesse.

Effets indésirables

Perforations digestives en cas de cancer trans-mural, saignement intratumoral. Aggravation d'une hypertension artérielle, leuco-encéphalopathie postérieure réversible (attaques, céphalées, état mental altéré, troubles de la vision, cécité corticale).

BICARBONATE DE SODIUM

CO_3HNa . Employé per os (poudres, cachets, solutions, eaux de Vichy qui contiennent en moyenne 3,8 g de bicarbonate de sodium/l) ou par voie IV (soluté isotonique à 14 ‰, qui est 1/6 molaire et contient 166 mmol de sodium et 166 mmol de bicarbonate ; solutés hypertoniques à 20 ou 30 ‰), comme alcalinisant. Les solutés 1/2 molaires (42 ‰) et molaires (84 ‰) sont utilisés dans les cas d'acidose suraiguë (par exemple, arrêt circulatoire).

Indications et posologie

1. Comme anti-acide gastrique (gastrites, ulcère gastroduodénal) ou pour alcaliniser les urines (lithiases urique, cystinique et xanthique) : per os, à la dose de 4 g/j en moyenne.

2. Dans les acidoses métaboliques, dont le coma barbiturique : par voie IV, la dose dépendant de la sévérité de l'acidose (voir p. 886).

Incidents

Alcalose métabolique en cas de surdosage. Œdèmes en cas de rétention sodée. La prise prolongée, en association avec des sels de calcium ou de fortes quantités de lait, peut entraîner une alcalose avec lithiase rénale ou néphrocalcinose (syndrome de Burnett).

BIPÉRIDÈNE

Liste I.

Chlorhydrate de 3-pipéridino-1-phényl-1-bicycloheptényl-propanol. Antiparkinsonien de synthèse. Spécialité : Akineton, comprimés LP à 4 mg.

Indication

Maladie de Parkinson. Action importante sur l'akinésie et l'hypertonie, modérée sur le tremblement.

Posologie

1 à 2 comprimés en une prise le matin.

Contre-indications

Celles des anticholinergiques : glaucome, adénome prostatique.

BISPHOSPHONATES

Syn : Diphosphonates. Groupe de substances proches des pyrophosphates, caractérisées par l'existence d'un groupe P-C-P. Agissent en inhibant la précipitation du phosphate de calcium ainsi que la croissance et la dissolution du cristal d'hydroxyapatite. Inhibent également l'activité des cellules osseuses et notamment des ostéoclastes. Ces propriétés entraînent, *in vivo*, une réduction du turnover osseux. Absorption digestive faible, réduite par l'alimentation concomitante et surtout par l'apport simultané de calcium per os (les prises orales doivent être distantes des repas). Spécialités et présentations : les principaux bisphosphonates disponibles sont détaillés dans le tableau 25.

Tableau 25. — Bisphosphonates.

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	INDICATIONS ET POSOLOGIE
Alendronate	Fosamax	cp 10 et 70 mg	Ostéoporose : 10 mg/j ou 70 mg/semaine
Alendronate et vitamine D ₃	Adroavance Fosavance	cp 70 mg + 2 800/5 600 UI	Ostéoporose post-ménopausique, si risque d'insuffisance en vitamine D. Réduit le risque de fracture vertébrale et de hanche
Clodronate	Clastoban Lytos	flac inj IV 300 mg ; gél 400 et 800 mg cp 520 mg	Voie IV : hypercalcémie par ostéolyse maligne, 300 mg/j jusqu'à normocalcémie (< 7 jours) Voie orale : ostéolyse maligne, hypercalcémie en relais des formes injectables, 1 040-2 080 mg/j
Étidronate	Didronel	cp 200 et 400 mg	Maladie de Paget, hypercalcémie maligne (en relais du traitement par bisphosphonate injectable)
Pamidronate	Arédia	flac inj IV 60 et 90 mg	Maladie de Paget, lésions osseuses du myélome, hypercalcémie et/ou ostéolyse maligne
Tiludronate	Skelid	cp 200 mg	Maladie de Paget : 400 mg/j

Tableau 25. — Bisphosphonates. (suite)

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	INDICATIONS ET POSOLOGIE
Ibandronate	Bondronat	flac IV 2 et 6 mg	Cancer du sein avec métastases osseuses : 6 mg IV/3 semaines Hypercalcémie maligne : 2 à 4 mg IV
	Bonviva	cp 150 mg ; sol inj IV 3 mg	Ostéoporose post-ménopausique : 1 cp/mois ou 3 mg IV/3 mois
Risédrionate	Actonel	cp 5, 30, 35 et 75 mg	Ostéoporose post-ménopausique, et cortisonique en post-ménopause, ostéoporose masculine, maladie de Paget : 35 à 75 mg/semaine selon risque de fracture
Risédrionate, calcium et vitamine D ₃	Actonel-combi	cp 35 mg + sachet associant 1 g de Ca et 22 µg de vitamine D ₃	Ostéoporose post-ménopausique : 1 cp/semaine + 1 sachet/j
Zolédronate	Aclasta	sol inj IV 5 mg	Ostéoporose post-ménopausique et masculine, maladie de Paget : 1 flacon IV/an
	Zométa	sol inj IV 4 mg	Ostéolyse maligne : 4 mg IV/mois Hypercalcémie maligne : 4 mg IV

Indications

1. Hypercalcémies liées aux tumeurs : perfusion IV sur 2 à 4 heures de pamidronate (60 à 90 mg), clodronate (300 mg), ibandronate (2 à 4 mg) ou zolédronate (4 ou 5 mg) dans 500 ml de soluté glucosé ou salé ; à renouveler en l'absence de normalisation de la calcémie (délai habituel de 2 à 5 jours). Associer une réhydratation hydroélectrolytique soignée. Le relais peut être pris ensuite par les formes orales des bisphosphonates (clodronate, étidronate, ibandronate).

2. Myélome, prévention des complications osseuses dans les myélomes avec au moins une lésion osseuse : pamidronate en perfusion IV de 90 mg en 2 heures toutes les 4 à 6 semaines ; zolédronate en perfusion IV de 4 mg en au moins 15 minutes toutes les 3 à 4 semaines ; clodronate en perfusion IV de 300 mg sur au moins 2 heures ou per os (1 040-2 080 mg par jour).

3. Maladie de Paget : étidronate, de 5 mg/kg/j en traitement séquentiel pour une durée maximum de 6 mois ; pamidronate, 120 à 180 mg IV, répartis en 2 ou 3 jours consécutifs, attendre 6 mois avant d'entreprendre une nouvelle cure ; risédronate, traitement séquentiel de 30 mg/j pendant 2 mois ; tiludronate 400 mg/j pendant 3 mois ; zolédronate 5 mg, en perfusion d'au moins 15 minutes. Un apport en calcium et vitamine D est à envisager si l'apport alimentaire est insuffisant.

4. Ostéoporose. Certains bisphosphonates augmentent la densité minérale osseuse et diminuent le risque de fracture. L'étidronate et

l'ibandronate s'administrent en cures discontinues ; l'alendronate et le risédronate s'administrent de manière continue, mais peuvent être espacés une fois par semaine.

5. Algodystrophie. Effets positifs avec le pamidronate, l'alendronate et le clodronate en cas d'intolérance ou d'échec avec la calcitonine.

Effets indésirables

1. Voie orale : nausées, diarrhée, œsophagite, gastralgies. Les comprimés doivent être pris 2 heures au moins avant ou après un repas, avec un grand verre d'eau ou de jus de fruits, à distance de la prise de calcium et en évitant la position allongée dans les 30 minutes suivantes.

2. Voie IV : fièvre, myalgies, céphalées, arthralgies survenant le plus souvent dans les trois jours suivant la perfusion et disparaissant rapidement ensuite. Ces manifestations peuvent être prévenues ou atténuées par la prise après la perfusion de paracétamol ou d'ibuprofène. Leur intensité a tendance à s'atténuer avec la répétition des perfusions. Plus rarement, peuvent être observées des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires intenses et invalidantes, une hypocalcémie et/ou une augmentation transitoire de la créatininémie.

3. Ostéonécrose de la mâchoire : voir Ostéite des maxillaires, p. 1516.

BLÉOMYCINE

Liste I.

Antibiotique extrait des milieux de culture de *Streptomyces verticillus actinomycetes*, utilisés pour ses propriétés antitumorales. Est surtout actif contre les épithéliomas malpighiens. Toxicité hématopoïétique faible et absence d'effet immunosuppresseur. Spécialité : Bléomycine Bellon, en flacons dosés à 15 mg de sulfate de bléomycine.

Indications

Tumeurs du carrefour aërodigestif supérieur, épithéliomas cutanés spinocellulaires, cancers de l'œsophage, carcinomes bronchiques épidermoïdes, lymphomes.

Posologie

Peut être administré par voie IV, IM ou artérielle locorégionale. La posologie est de 10 à 20 mg/m², 1 à 2 fois par semaine, selon tolérance. Dans les lymphomes hodgkiniens, elle est associée (adriamycine-vinblastine-bléomycine-délicène, AVBD).

Attention ! En raison de la toxicité cumulative, ne jamais dépasser une dose totale de 300 mg.

Effets secondaires

1. Manifestations immédiates : fièvre, nausées et vomissements, douleur au point d'injection, rash. Ces symptômes peuvent être prévenus par l'adjonction de corticoïdes injectables.

2. Manifestations tardives : lésions inflammatoires et parfois nécrotiques des muqueuses, érythèmes des mains, des coudes, du dos, pouvant évoluer vers la nécrose, alopecie, fibrose pulmonaire interstitielle diffuse sévère.

Contre-indications

Grossesse. Insuffisance respiratoire.

Voir Médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

BLEU DE MÉTHYLÈNE

Chlorure de tétraméthylthionine. Abandonné comme antiseptique local et urinaire. Antidote des méthémoglobinémies : solution injectable IV disponible par l'intermédiaire des pharmacies hospitalières (Bleu de méthylène Martindale Pharma 1 %).

Indication

Intoxications sévères par les agents méthémoglobinisants.

Posologie

Adulte : 1 à 2 mg/kg par voie veineuse en 5 minutes. À répéter selon la correction de la méthémoglobinémie, sans dépasser une dose totale de 7 mg/kg.

Contre-indication

Patients ayant un déficit connu en glucose-6-phosphate déshydrogénase, chez lesquels l'administration de bleu de méthylène provoque une hémolyse. Voir Vitamine C.

BLEU DE PRUSSE

Ferri ferrocyanure de potassium. Antidote des intoxications au thallium. Disponible par l'intermédiaire des pharmacies hospitalières (Antidotum Thallii Heyl, gélules 500 mg).

Indication

Intoxications sévères par le thallium.

Posologie

Par voie orale uniquement : 250 mg/kg/j.

BORTÉZOMIB

Liste I.

Agent exerçant une cytotoxicité par ses propriétés d'inhibition du protéasome (système cellulaire d'inactivation des protéines, dont la plupart des cytokines). Spécialité : Velcade, solution injectable en flacons à 3,5 mg.

Indication

Myélome multiple.

Posologie

En association aux corticoïdes (dexaméthasone) à doses fortes (autres associations à l'étude), dose de 1,3 mg/m² en bolus IV, deux fois par semaine pendant deux semaines (jours 1, 4, 7 et 11), suivies d'une période de 10 jours sans traitement. Cette période de trois semaines est considérée comme un cycle de traitement.

Réduire les doses en cas d'insuffisances hépatocellulaire et hémato-logique.

Effets indésirables

Toxicité hématologique, neuropathie périphérique, hypotension orthostatique, pneumopathie interstitielle.

BROMOCRIPTINE

Liste I.

Dérivé de l'ergot de seigle. Agoniste dopaminergique : inhibition puissante de la sécrétion de prolactine et, plus inconstamment, de l'hormone de croissance, sans effet tonique vasculaire ni utérin. Absorption digestive de 85 % en 1 h 30. Éli-

mination par la bile. Spécialités : Parlodel, Bromo-Kin Gé, en comprimés à 2,5 mg et gélules à 5 mg et 10 mg.

Indications et posologie

Commencer par 1,25 mg le soir (intolérance fréquente au début).

1. Inhibition de la lactation : 5 mg/j en 2 prises pendant 15 jours.

2. Hyperprolactinémie, avec ou sans prolactinome : 5 mg/j en deux prises. Augmentation possible à 10, voire 20 mg/j en cas de gros adénome, si la prolactinémie n'est pas normalisée en 6 semaines. Régression habituelle du volume tumoral. Traitement suspensif, non curatif. L'indication d'un traitement au long cours est à discuter au cas par cas comme alternative au traitement chirurgical. En cas de grossesse, l'arrêt du traitement est conseillé, sauf en présence d'un macroadénome.

3. Acromégalie : efficacité faible.

4. Maladie de Parkinson (afin de réduire les doses de L-Dopa) : atteindre très progressivement une posologie forte, en général de 10 à 50 mg/j.

Effets indésirables

Nausées, sensations vertigineuses, hypotension orthostatique (effets souvent transitoires). Plus rarement : vomissements, somnolence, dyskinésies, sécheresse de la bouche, aggravation d'une maladie de Raynaud, troubles psychiques (à fortes doses prolongées).

BRONCHODILATEURS

Voir Acide cromoglicique, Bêta-2-mimétiques, Bromure d'ipratropium dans Anticholinergiques, Théophylline.

BUDÉSONIDE

Liste I.

Glucocorticoïde délivré en gélules contenant des microgranules gastrorésistants et libérant leur contenu dans l'iléon et le cæco-ascendant, où l'absorption est rapide et complète. Forte affinité pour les récepteurs aux corticoïdes et clairance 80-90 % au 1^{er} passage hépatique, d'où une action essentiellement topique et une réduction de 50 % des effets secondaires systémiques usuels des glucocorticoïdes. Spécialité : Entocort, en gélules de 3 mg.

Indications

Poussées légères à modérées de maladie de Crohn iléale et/ou colique droite. Colites microscopiques. Hépatopathies justiciables de la corticothérapie.

Posologie

3 mg matin, midi et soir.

Contre-indications

Celles des glucocorticoïdes usuels.

BUPRÉNORPHINE

Liste I.

Molécule de synthèse dérivée de la thébaïne. Agoniste partiel des récepteurs mu, antagoniste des récepteurs kappa (diminue les risques d'overdose). Spécialité : Subutex, en comprimés sublinguaux à 0,4 mg, 2 mg et 4 mg.

Indications

Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

Posologie

La prescription peut être faite par un médecin hospitalier ou de ville. La dose initiale, administrée au moins 4 heures après la dernière prise d'opiacés, est comprise entre 0,8 et 2 mg/j, puis est augmentée progressivement jusqu'à une dose d'entretien de 8 mg/j en moyenne (dose maximale journalière : 16 mg/j).

Contre-indications

Antécédent d'atteinte hépatique due au produit, insuffisance respiratoire et hépatique sévère, intoxication alcoolique aiguë, hypersensibilité à la buprénorphine, sujet de moins de 15 ans.

Associations déconseillées

Alcool, méthadone, autres opiacés, benzodiazépines, dépresseurs du système nerveux central, IMAO sélectifs ou non.

Effets secondaires

Souvent modérés et passagers : constipation, céphalées, insomnies, asthénie, somnolence, nausées, vertiges, hypersudation, hypotension orthostatique, difficulté mictionnelle. Possibilité de syndrome de sevrage chez le toxicomane non sevré si prise moins de 4 heures après la dernière prise d'un produit stupéfiant.

Surdosage

Dépression respiratoire, œdème pulmonaire.

Antidote : Naloxone (voir ce mot).

BUSULFAN

Liste I.

1-4 diméthane sulfonyl-oxybutane. Agent alcoylant antinéoplasique. Spécialité : Mylérane, dragées à 2 mg ; Busilvex, solution injectable (flacons de 60 mg).

Indications et posologie

1. Leucémie myéloïde chronique. Médicament ayant perdu beaucoup de son intérêt depuis la disponibilité des inhibiteurs de tyrosine kinase (voir p. 213). Il peut être cependant utile chez des patients très âgés en cas d'intolérance ou d'inefficacité (peu fréquente) de ces derniers. Traitement d'attaque : 4 à 8 mg/j ; traitement d'entretien : 1 à 2 mg/j. Nécessité d'une *surveillance hématologique stricte*.

2. Conditionnement des greffes de cellules-souches hématopoïétiques (voir p. 179) : dose totale de 12 à 16 mg/kg administrée par cathéter central, en perfusion lente de 2 heures quatre fois par jour pendant 4 jours.

Incidents

Hypoplasie médullaire (gravissime en dehors d'un programme de greffe), aménorrhée, pigmentation cutanée, fibrose pulmonaire, alopecie. Convulsions avec les fortes doses : associer un anticonvulsivant (phénytoïne).

Contre-indications

Grossesse. Hypoplasie médullaire.

Voir Médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

CABERGOLINE

Liste I.

Inhibiteur de la sécrétion de prolactine (agoniste dopaminergique), actif en une prise hebdomadaire. Spécialité : Dostinex, comprimés à 0,5 mg.

Indications

Hyperprolactinémies. La cabergoline est souvent préférée aux autres inhibiteurs prolactiniques en raison de sa meilleure tolérance, de sa prise hebdomadaire moins contraignante, et de sa plus grande efficacité.

Posologie

Dose initiale de 0,5 mg en une prise par semaine, adaptée par paliers mensuels de 0,5 mg selon la prolactinémie. La posologie peut varier de 0,5 à 1 mg/semaine, voire jusqu'à 4,5 mg/semaine.

Effets indésirables

Risque de vasoconstriction et de poussées hypertensives en cas d'association aux alcaloïdes de l'ergot de seigle (association déconseillée).

CAFÉINE

1,3,7-triméthylxanthine. Alcaloïde du groupe des purines. Présente dans le café, le thé, la kola, le maté... Spécialité : Citrate de Caféine Cooper, ampoules injectables et buvables à 25 mg/ml de citrate de caféine (soit 12,5 mg/ml de caféine base). Dose maximale : 0,50 à 1,50 g.

Indications

Apnée du prématuré. Insuffisance respiratoire.

Posologie

Dose de charge de 20 mg/kg/jour de citrate de caféine (soit 10 mg/kg/jour de caféine base) par voie intraveineuse lente. Dose d'entretien (en général à partir de 24 heures après la dose de charge) de 5 mg/kg/24 h de citrate de caféine (soit 2,5 mg/kg/24 h de caféine base) par voie orale ou en perfusion IV.

Voir Médicaments et allaitement, p. 396.

CALCITÉTACÉMATE DISODIQUE

Liste II.

Syn : EDTA calcico-sodique ou calcium édétate de sodium. Spécialité : Calcium édétate de sodium Serb, en ampoules de 10 ml à 0,50 g.

Indication

Intoxications sévères par le plomb, le cobalt, le chrome, le zinc.

Posologie

Adulte : perfusion IV lente, d'une à deux ampoules diluées dans 250 à 500 ml de sérum physiologique ou glucosé isotonique, par séries de cinq jours espacées d'une semaine.

CALCIUM

Il existe de très nombreuses présentations.

1. Pour la voie orale (carbonate, chlorure, gluconate, phosphate...) : en comprimés à 500, 600, 750, 1 000 mg, en suspension buvable à 500, 600 et 1 200 mg, ou associant calcium et vitamine D.

2. Pour la voie parentérale : glubionate de calcium (Calcium Alko), ampoules de 1,09 mmol (43,7 mg)/5 ml et 2,19 mmol (87,8 mg)/10 ml ; gluconate de calcium, flacons de 100 ml (22 mmol de calcium).

Indications et posologie

1. Carences calciques : 0,5 à 1 g/jour per os.

2. Tétanie : 5 mg de calcium-élément/kg en perfusion IV lente (en diluant 1 ml dans 5 ml de solution isotonique) sur 10 à 15 minutes.

Contre-indication

Attention ! L'injection de calcium est contre-indiquée chez les patients soumis à une digitalisation.

CAPÉCITABINE

Liste I.

Antinéoplasique du groupe des antipyrimidines. Spécialité : Xeloda, en comprimés à 150 et 500 mg.

Indications

Cancer colorectal métastatique, de l'estomac, du sein.

Posologie

1. En monothérapie : 1 250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours.

2. En association avec un sel de platine, même schéma de traitement, mais doses réduites à 800-1 000 mg/m² deux fois par jour (cancer gastrique et colorectal).

Réduire ces doses en cas d'insuffisance rénale (voir p. 384).

Effets indésirables

Diarrhée, douleurs abdominales, nausées, stomatite et syndrome main-pied (réaction cutanée main-pied, érythrodysesthésie palmo-plantaire). Interactions médicamenteuses avec les antivitamines K et la phénytoïne.

CARBAMAZÉPINE

Liste II.

Antiépileptique et thymorégulateur. Après absorption digestive, le produit est métabolisé par le foie, la durée de vit du produit actif étant d'environ 20 heures. Spécialité : Tégrétol, comprimés à 200 mg, comprimés LP à 200 et 400 mg, et suspension à 2 %. La carbamazépine est un inducteur enzymatique hépatique. Le contrôle des concentrations plasmatiques (5-12 mg/l) doit être régulier.

Indications

Néuralgie du trijumeau, néuralgie du glossopharyngien. Épilepsie temporale, manifestations psychiques de l'épilepsie. Diabète insipide. Prévention des récidives dysthymiques maniacodépressives, en cas d'intolérance, contre-indication ou inefficacité des sels de lithium. Excitations maniaques, des états mixtes, des cycles thymiques rapides.

Posologie

1. Névralgies du trijumeau et du glossopharyngien : commencer par une dose faible, de 100 à 200 mg/j, et chercher la dose utile en augmentant de 100 mg toutes les 12 heures jusqu'à un maximum de 1 200 mg.

2. Épilepsie temporale, doses variables : 100 mg chez l'enfant de moins de 3 ans, 800 à 1 200 mg chez l'adulte.

3. Diabète insipide : la dose habituellement antidiurétique est comprise entre 600 et 1 000 mg/j.

4. Prévention des récurrences dysthymiques maniacodépressives : doses importantes, allant de 800 à 1 600 mg/j.

Contre-indications

Hypersensibilité antérieure aux dibenzocycloheptadiènes, aux dibenzazépines avec lesquels la carbamazépine donne des réactions croisées. Proscrire l'association aux inhibiteurs de la monoamine oxydase. Peut aggraver le petit mal-absence et l'épilepsie myoclonique juvénile.

Effets indésirables

Somnolence, nausées, troubles de l'équilibre, nystagmus, hyponatrémie, aplasie médullaire, agranulocytose, purpura thrombopénique, éosinophilie, cholestase, pollakiurie, rétention d'urines ; hallucinations, dysarthrie, neuropathies périphériques, photosensibilité, érythème bulleux, lupus induit, adénopathies, accidents cardiovasculaires, pancréatite, opacités cornéennes.

Intoxication : voir tableau 191, p. 1269.

Interactions médicamenteuses

Diminution des concentrations plasmatiques de nombreux médicaments métabolisés par le foie (psychotropes, hormones thyroïdiennes, anticoagulants oraux, théophylline).

Associations contre-indiquées : saquinavir (Invirase) ; associations déconseillées : clozapine, érythromycine, œstrogénostatifs et progestatifs, isoniazide, lithium, valpromide, cimétidine.

L-CARNITINE

Syn : carnitine, lévocarnitine. Spécialité : Lévocarnil, solution buvable à 100 mg/ml (ampoules de 10 ml), ampoules injectables IV ou IM à 1 g/5 ml.

Indications

1. Intoxications sévères par le plomb, le cobalt, le chrome, le zinc, l'acide valproïque.

2. Déficits en carnitine, primaires systémiques ou musculaires, ou associés aux aciduries organiques.

3. Déficits de la bêta-oxydation des acides gras.

Posologie

1. Intoxications (adultes) : 0,5 à 1 g/j, cure de 5 jours espacée de 7 jours.

2. Déficits (enfants et adultes) : 25 à 75 mg/kg/j.

CASPOFUNGINE

Liste I.

Premier antifongique du groupe des échinocandines ayant la particularité d'agir sur la paroi fongique et non sur la membrane. Activité sur de très nombreuses

espèces de *Candida* et sur de nombreuses espèces d'*Aspergillus*. Elle est fortement liée à l'albumine et la distribution dans les tissus atteint un pic à 1,5-2 jours. La demi-vie est de 9 à 10 heures. Spécialité : Cancidas en poudre pour solution de perfusion à 50 et 70 mg. Réservé aux hôpitaux.

Indications

1. Traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à *Candida* ou *Aspergillus*) chez les patients adultes neutropéniques fébriles.

2. Traitement de la candidose invasive chez les patients adultes neutropéniques ou non.

3. Traitement de l'aspergillose invasive chez les patients adultes réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B ou à ses dérivés lipidiés ou à l'itraconazole ou au voriconazole.

Posologie

Dose de charge unique de 70 mg le premier jour de traitement, puis 50 mg par jour en perfusion d'une durée d'une heure. La durée du traitement est fonction de l'évolution sans ce traitement.

L'association avec d'autres antifongiques est en cours d'évaluation.

Contre-indications

Grossesse, allaitement. Insuffisance hépatique sévère.

Effets indésirables

Rares. Interactions médicamenteuses avec la ciclosporine, le tacrolimus et les inducteurs enzymatiques.

CÉPHALOSPORINES

Liste I.

Groupe d'antibiotiques de la famille des bêta-lactamines. Mode d'action : inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne par fixation sur des enzymes membranaires (protéines de liaison des pénicillines). Mécanismes de résistance : diminution de l'entrée de l'antibiotique dans la cellule (*Enterobacter*, *Pseudomonas*) ; diminution de l'affinité pour les protéines de liaison des pénicillines (*S. aureus*) ; production de bêta-lactamases (bacilles à Gram négatif).

Spécialités : les principales céphalosporines disponibles sont présentées dans le tableau 26.

Indications et posologie

Les indications et la posologie des principales céphalosporines sont détaillées dans les tableaux 26 à 29.

Tableau 26. — Principales céphalosporines disponibles.

	DCI	SPECTRE UTILE	INDICATIONS
1 ^{re} génération (voir tableau 27)	Céfalexine Céfradine Céfalotine Céfazoline Célapirine Céfadroxil Céfaclor Céfatrizine	Staphylocoque méti-S, Streptocoque. Certains bacilles Gram- (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Proteus</i> indole négatif). Absence d'activité sur entérocoque, anaérobies et <i>Listeria</i>	1. Infections à streptocoque ou à <i>S. aureus</i> , notamment ORL, cutanées ou osseuses 2. Prophylaxie en chirurgie orthopédique ou cardiovasculaire

Tableau 26. — Principales céphalosporines disponibles. (suite)

	DCI	SPECTRE UTILE	INDICATIONS
2 ^e génération (voir tableau 28)	Céfamandole Céfuroxime Céfoxitine	Plus actives que les CSP-1 sur <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> et <i>Proteus indole</i> négatif. Meilleure activité sur les <i>Neisseria</i> et <i>H. influenzae</i> , de plus peu influencées par les bêta-lactamases	Infections ORL et bronchopulmonaires aiguës
3 ^e génération (voir tableau 29)	Céfotaxime Cefsulodine Ceftriaxone Céfépime Ceftazidime Céftotétan Ceftizoxime Cefpirone Cefpodoxime Céfotiam Céfixime	Modifications du spectre des CSP-1 : 1. Excellente activité sur les bacilles à Gram négatif par stabilité aux bêta-lactamases et meilleure activité intrinsèque sur <i>Klebsiella</i> , <i>Serratia</i> et <i>Enterobacter</i> 2. Excellente activité sur les <i>Neisseria</i> (<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i>), <i>M. catarrhalis</i> et les <i>Haemophilus</i> (<i>H. influenzae</i> , <i>H. ducreyi</i>) indépendante de la production de bêta-lactamase 3. Moins actives sur staphylocoques méti-S que CSP-1 et inactives sur les souches méti-R Autres : Tréponème, Pasteurelle, <i>Borrelia burgdorferi</i> . Activité antipycocyannique et anti-anaérobies variable selon la molécule	1. Première intention : Pyléonéphrites (intérêt dans grossesse +++). Ménigites : enfant entre 3 mois et 5 ans ; adulte si allergie à la pénicilline. Infection du liquide d'ascite. Otite moyenne aiguë de l'enfant. Sinusite aiguë de l'adulte. Angine récidivante 2. Deuxième intention : Surinfection bronchique résistante à pénicilline A. En fonction des données de l'antibiogramme : <i>P. aeruginosa</i> , souche sécrétrice de bêta-lactamase 3. En association : antibiothérapie empirique du neutropénique ; chirurgie abdominale ; pneumopathie, si nosocomiale, si sujet éthylique ou immunodéprimé ; salpingites

Tableau 27. — Céphalosporines de 1^{re} génération.

DCI	SPÉCIALITÉ	PER OS	PARENTÉRALE	POSOLOGIE
Céfalexine	Céporexine Keforal Céfacet	+ + +	+ - -	Adulte : 2 à 8 g/j Enfant : 25 à 100 mg/kg
Céfadrine	Dexef, Céfirex, Kelzef, Doncef Zeefra, Céfadrine	+	-	Adulte : 2 à 4 g/j Enfant : 50 à 100 mg/kg
Céfalotine	Céfalotine	-	+	Adulte : 2 à 6 g/j Enfant : 50 à 100 mg/kg
Céfazoline	Céfacidal Céfazoline	- -	+ +	Adulte : 1 à 4 g/j Enfant : 25 à 50 mg/kg
Céfapirine	Céfaloject	-	+	Adulte : 2 à 6 g/j
Céfadroxil	Oracéfal Céfadroxil	+ +	- -	Adulte : 2 g/j Enfant : 50 mg/kg

Tableau 27. — Céphalosporines de 1^{re} génération. (suite)

DCI	SPÉCIALITÉ	PER OS	PARENTÉRALE	POSOLOGIE
Céfaclor	Alfatil	+	–	Adulte : 750 mg/j Enfant : 20 mg/kg
Céfatrizine	Céfaperos	+	–	Adulte : 1 à 2 g/j Enfant : 15-35 mg/kg/j

Tableau 28. — Céphalosporines de 2^e génération.

DCI	SPÉCIALITÉ	VOIE IV OU IM	VOIE ORALE
Céfamandole	Kéfandol Céfamandole	Adulte : 3 g/j Enfant : 50 mg/kg/j	–
Céfuroxime	Céfuroxime Zinnat, Cépazine	Adulte : 1,5 à 2 g/j Enfant : 30 à 60 mg/kg/j Adultes : 0,5 à 1 g/j Enfants : 10 à 15 mg/kg/j	 Enfants : 20 mg/kg/j
Céfoxitine	Méfoxin	3 à 6 g/j	

Tableau 29. — Céphalosporines de 3^e génération.

DCI	SPÉCIALITÉ	VOIE IV OU IM	VOIE ORALE
Céfotaxime	Claforan	Adulte : 2 à 6 g/j Enfant : 50 à 200 mg/kg/j	–
Cefsulodine	Pyocéfal	Adulte : 3 à 5 g/j Enfant : 50 à 100 mg/kg/j	–
Ceftriaxone	Rocéphine	1 à 3 g/j, 1 injection/j	–
Ceftazidime	Fortum	3 g/j	–
Ceftizoxime	Céfizox	3 g/j	–
Céfotétan	Apacéf	1 à 2 g/j	–
Céfotiam	Texodil, Taketiam	–	Adulte : 400 à 800 mg/j
Cefpodoxime	Orelox	–	Adulte : 800 mg/j Enfants : 8 mg/kg/j
Céfépime*	Axépim	Adultes : 1 à 2 g/j	–
Cefpironne*	Cefrom	Adultes : 2 à 4 g/j	–
Céfixime	Oroken	–	400 mg/j

Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384, et Médicaments et allaitement, p. 396.

* Céphalosporines dites de 4^e génération, actives sur les germes des genres Entérobacter et Serratia.

Effets indésirables

Bonne tolérance dans l'ensemble. Manifestations allergiques. Quelques manifestations hématologiques et hépatiques. Néphrotoxicité surtout pour la céfaloridine. Allergie croisée (10 % des cas) avec les pénicillines. Diarrhée.

CÉTUXIMAB

Anticorps monoclonal anti-angiogénique (neutralise le VEGF). Spécialité : Erbitux, solution pour perfusion à 5 mg/ml, flacons de 20 et 100 ml.

Indication

Cancer colo-rectal métastatique, cancers épidermoïdes de la tête et du cou.

Posologie

Perfusion IV continue de 400 mg/m² en deux heures la première semaine, puis 250 mg/m² en une heure les semaines suivantes.

Effets indésirables

Hypomagnésémie, hypocalcémie, hypokaliémie, réactions cutanées.

CHARBON ACTIVÉ

Diminue la disponibilité de nombreux toxiques médicamenteux ou non. Quel que soit son mode d'administration, dose unique ou répétée, l'amélioration du pronostic des intoxications n'a jamais été bien démontrée. Nombreuses présentations disponibles.

Indication

Ingestion d'un produit toxique, à dose toxique, dans un délai inférieur à 2 heures.

Posologie

Dose unique de charbon activé par voie orale : 50 g (adulte), 1 g/kg (enfant) sans dépasser 50 g.

Doses répétées possibles en cas d'intoxications par la carbamazépine, les digitaliques, le phénobarbital, la quinine ou la quinidine, la théophylline et les salicylés ou lors de toute intoxication par médicament dans sa forme galénique à libération prolongée.

Contre-indications

Trouble de conscience, même léger, chez un sujet dont les voies aériennes ne sont pas protégées, ingestion de produits caustiques, moussants ou d'hydrocarbures.

CHLORAMBUCIL

Liste I.

Acide 4-[4-bis(2-chloroéthyl)amino]phényl]butanoïque. Cytostatique du groupe des alkylants. Est également utilisé comme immunosuppresseur. Spécialité : Chloraminophène, en gélules à 2 mg.

Indications

Leucémie lymphocytaire chronique. Lymphomes non hodgkiniens de bas grade, macroglobulinémie de Waldenström. Immunosuppression.

Posologie

0,05 à 0,2 mg/kg/j en administration continue ou 2 mg/kg/j 5 jours de suite 1 à 2 fois/mois. Nécessité d'une surveillance hématologique stricte.

Effets secondaires

Hypoplasie hématopoïétique. Comme avec tous les alkylants, l'utilisation prolongée de ce médicament est incriminée dans la genèse de myélodysplasies préleucémiques.

CHLORHEXIDINE

Antiseptique et fongicide puissant, détergent, présenté en solution pour usage externe (Hibidil, Hibiscrub, Hibisprint, Hibitane) et pour soins de bouche (Eludril, Collunovar). Principales utilisations : antiseptie des plaies, préparations cutanées des champs opératoires, lavage des mains...

Attention ! La nature cationique de ce produit crée une incompatibilité avec les savons.

CHLORMÉTHINE

Liste I.

Syn : méchloréthamine, 2-chloro-N-(2-chloroéthyl)-N-méthyléthanamine. Moutarde azotée utilisée comme antimitotique ou comme immunosuppresseur. Spécialité : Caryolysine, en ampoules à 10 mg à diluer extemporanément pour injections IV ; pour l'application cutanée, diluer une ampoule dans 50 ml d'eau du robinet.

Indications

Maladie de Hodgkin (en association : MOPP), mycosis fongoïde aux stades précoces et psoriasis de l'adulte.

Posologie

1. Par voie veineuse, à la dose de 0,1 mg/kg/j, par cure de 2 à 4 jours, qui peut être répétée après 6 semaines. En association (MOPP) au cours de la maladie de Hodgkin, moins utilisée actuellement. Peut également être administrée en injections intrapleurales de 10 mg.

2. En application cutanée pour le traitement du mycosis fongoïde aux stades précoces et psoriasis de l'adulte : 2 à 3 fois par semaine.

Effets secondaires

1. Voie parentérale : forte toxicité. Nausées, vomissements. Irritation veineuse au point d'injection. Aplasie médullaire. Azoospermie prolongée et souvent définitive.

2. Par badigeonnage : irritation locale, eczéma de contact.

CHLOROQUINE

Liste II.

Amino-4-quinoléine. Antipaludique de synthèse. Schizonticide puissant, actif sur les formes érythrocytaires des *Plasmodium*, mais inactif sur les gamétocytes et sur les formes exo-érythrocytaires ; activité amœbicide hépatique, mais peu utilisée. Spécialité : Nivaquine, en comprimés à 100 mg et 300 mg, sirop à 5 mg/ml, ampoules injectables à 100 mg.

Indications

Paludisme. Rhumatismes inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde), lupus érythémateux.

Posologie

1. Traitement de l'accès palustre :
 - a) chez l'adulte : 0,50 g/j, pendant 5 jours ;
 - b) chez l'enfant : 0,10 à 0,40 g/j selon l'âge ou 25 mg/kg en trois jours dont 10 mg/kg les deux premiers jours et 5 mg/kg le troisième jour.
2. Chimio prophylaxie du paludisme :
 - a) chez l'adulte : 0,10 g/j ;
 - b) chez l'enfant de moins de 1 an : 0,025 g tous les 2 jours ;
 - c) chez l'enfant de 1 à 12 ans : 0,030 à 0,075 g tous les jours, soit environ 1,5 mg/kg/jour.
3. Dans les rhumatismes inflammatoires et le lupus érythémateux : traitement prolongé, à la dose de 0,20 ou 0,30 g/j.

Accidents

Troubles digestifs, manifestations cutanées. Lésions cornéennes et rétinienne en cas de traitement prolongé qui nécessite une surveillance ophtalmologique. La voie intramusculaire est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans (risques de collapsus).

Attention ! De nombreuses souches de *Plasmodium falciparum* sont actuellement résistantes à la chloroquine.

Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

Intoxication : voir tableau 191, p. 1269.

CHLORPROMAZINE

Liste II.

Chlorhydrate du chloro-3 (diméthyl-amino-3'-propyl) 10-phénothiazine. Dépresseur de l'activité neurovégétative (neuroplégique), hypnotique, antispasmodique, hypothermisant, potentialisateur de nombreux médicaments. Spécialité : Largactil, en comprimés à 25 mg et 100 mg, gouttes à 4 % (1 goutte = 1 mg), ampoules IM de 5 ml à 25 mg. Voir Neuroleptiques.

Indications

Anesthésie potentialisée, traitement de divers états de chocs (notamment toxicose du nourrisson) et d'hyperthermie, psychoses aiguës avec excitation, tétanos, vomissements et hoquets incoercibles d'origine centrale (particulièrement chez l'enfant), divers états d'irritabilité neurovégétative, pré-délirium, hémorragies digestives.

Posologie

Chez l'adulte. Par voie buccale : 75 à 150 mg/j, en plusieurs prises, en commençant par des doses faibles, lentement progressives (sensibilité individuelle très variable). Par voie IM : 25 à 50 mg, à renouveler au besoin 2 à 3 fois par 24 heures.

Chez l'enfant. Par voies buccales et IM : avant 5 ans, 1 mg/kg, 1 à 3 fois/j ; au-dessus de 5 ans : 10 à 25 mg, 1 à 3 fois/j. Par voie rectale : 100 à 300 mg/j.

Contre-indications

Comas barbiturique ou éthylique.

Incidents et accidents

Ictère cholestatique, agranulocytose, purpura thrombopénique, aplasie médullaire, hypotension, hypertonie extrapyramidale, comitia-

lité, œdème cérébral, toxidermie, photosensibilité, galactorrhée, aménorrhée, pigmentation cutanée, opacités cornéennes, rétinite pigmentaire, lupus érythémateux.

Intoxication : voir tableau 191, p. 1269.

Attention ! La chlorpromazine peut être responsable de modifications importantes des valeurs biologiques : hyperglycémie, hyperthyroïxémie, hypo-uricémie ; dans les urines, on peut observer une augmentation des œstrogènes, des urates, de l'acide vanilmandélique, des 17-cétostéroïdes, une diminution des gonadotrophines, des catabolites de la progestérone, des 17-hydroxystéroïdes.

CHLORURE DE SODIUM

1 g de chlorure de sodium correspond à 17 mmol de l'ion sodium et 17 mmol de l'ion chlore. Les solutions isotoniques (9 g/l) contiennent 155 mmol de l'ion sodium et 155 mmol de l'ion chlore/l.

CHOC ÉLECTRIQUE EXTERNE

Syn : cardioversion électrique. Traitement d'urgence de l'arrêt cardio-circulatoire par fibrillation ventriculaire et des tachycardies mal tolérées ainsi que pour la régularisation programmée de certaines tachycardies atriales. Les défibrillateurs externes délivrent une forte intensité de courant en un temps très court par décharge brutale de condensateurs (150 à 300 J en 2 ms pour un choc monophasique et 1 J/kg jusqu'à 200 J pour un choc biphasique). La loi autorise l'utilisation d'un défibrillateur automatique ou semi-automatique par tout témoin d'un arrêt cardio-circulatoire. En milieu hospitalier, le bon fonctionnement de l'appareil en vue de son usage instantané doit être vérifié quotidiennement.

Technique

1. Règles préalables (sauf arrêt cardio-circulatoire) :

a) le choc électrique externe se pratique sous anesthésie générale brève, en présence d'un médecin anesthésiste ;

b) les chocs électriques pour trouble du rythme atrial doivent être faits sous traitement anticoagulant efficace par antivitamines K depuis 3 semaines au moins. En cas d'urgence, une anticoagulation de 48 heures par héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire peut être suffisante, à condition de vérifier au préalable par échographie trans-œsophagienne l'absence de thrombus dans l'oreillette ou l'auricule gauche. La kaliémie doit être préalablement normalisée et il est recommandé d'arrêter la digoxine 48 heures avant la délivrance du choc ;

c) le tracé électrocardiographique est enregistré en permanence.

2. Pratique de la cardioversion :

a) les électrodes recouvertes de pâte conductrice sont appliquées soit en antéro-latéral (une électrode à la partie haute de la face antérieure du sternum et l'autre à la partie latérale du 6^e espace intercostal gauche), soit en antéro-postérieur (la seconde électrode est placée dans le dos en regard ou légèrement en dedans de l'omoplate gauche). Le choc antéro-postérieur est recommandé pour réduire un trouble du rythme atrial et chez un patient porteur d'un pacemaker ou d'un défibrillateur ;

b) la régularisation peut être obtenue après 1 à 4 chocs maximum ;

c) une pause prolongée peut nécessiter un court massage cardiaque externe avant le rétablissement du rythme cardiaque. L'initiation d'une

fibrillation ventriculaire nécessitant la délivrance instantanée d'un nouveau choc est devenue exceptionnelle avec les défibrillateurs actuels.

Contre-indications

Hypokaliémie, troubles sévères de conduction intraventriculaire, contre-indication de l'anesthésie générale, mauvaise anticoagulation, thrombus intracavitaire.

Accidents

Œdème aigu du poumon précoce, régressant sous diurétique, et embolie systémique justifiant la poursuite d'une anticoagulation efficace pendant 3 à 6 semaines après le choc.

CHOLESTYRAMINE

Liste I.

Syn : colestyramine. Résine échangeuse d'anions, polymère constitué de groupements ammonium fixés sur un squelette styrène-2 % de vinyl benzène. La cholestyramine a pour propriété de se combiner avec les acides biliaires intestinaux, en formant un complexe insoluble et non absorbable. Elle bloque la réabsorption normale des acides et sels biliaires qui sont excrétés dans les selles. La déplétion en acides biliaires est compensée par une oxydation accrue du cholestérol et une diminution des taux sanguins du cholestérol et des bêta-lipoprotéines. Spécialité : Questran en paquets de 9 g contenant 4 g de cholestyramine.

Indications

Prurit des obstructions biliaires partielles inopérables (inefficaces dans les obstructions totales). Hypercholestérolémie essentielle de type II, y compris xanthomatose, en association avec les prescriptions diététiques. L'efficacité du produit sur la prévention des accidents cardiaques et l'évolution des plaques d'athérome coronarien est reconnue. Résections et maladies de l'iléon terminal (avec malabsorption de sels biliaires).

Posologie

Trois sachets/j en trois prises avant les repas. La cholestyramine doit être diluée dans l'eau et ne doit jamais être assimilée sous forme sèche.

Contre-indication

Obstruction biliaire complète.

Incidents et accidents

Hyposidérémie, malabsorption lipidique, en particulier des vitamines liposolubles A, D et K. Ces vitamines doivent être apportées pendant le traitement soit sous forme solubilisée, soit par voie parentérale. Acidose modérée, en particulier chez l'enfant. Constipation, stéatorrhée, ulcus gastroduodénal. Les abandons de traitement sont néanmoins rares, compte tenu du bénéfice obtenu.

Attention ! La cholestyramine inhibe l'absorption de certains médicaments, tels les antivitaminiques K, le phénylbutazone, la tétracycline, le phénobarbital, la thyroxine, les digitaliques. Lorsque ces médicaments sont indispensables, il est conseillé de les absorber 1 heure avant ou 6 heures après toute prise de cholestyramine.

Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

CHONDROÏTINE SULFATE

Anti-arthrosique symptomatique d'action lente. Spécialité : Chondrosulf, en gélules ou sachets de granulés à 400 mg.

Indications

Traitement symptomatique de l'arthrose.

Posologie

400 mg 3 fois par jour, pour une durée prolongée. Les résultats peuvent n'apparaître qu'après 2 mois et persistent après l'arrêt du traitement.

Effets indésirables

Éruptions cutanées, et rarement des nausées ou des vomissements.

CICLOSPORINE

Liste I.

Polypeptide cyclique neutre, liposoluble, métabolite de champignons du sol (*Tolypocladium inflatum*), la ciclosporine est utilisée pour ses propriétés immunosuppressives : elle inhibe la multiplication des cellules T cytotoxiques en réduisant la production d'interleukine 2 que les cellules lymphocytaires thymodépendantes produisent après exposition à un antigène spécifique.

Spécialités : Sandimmun, en solution injectable à 50 mg/ml (ampoules de 1 et 5 ml), et en soluté buvable à 100 mg/ml (flacons de 50 ml) et en capsules à 25, 50 et 100 mg ; Néoral, capsules à 10, 25, 50 et 100 mg, solution buvable 100 mg/ml.

Les études de pharmacocinétique ont montré une distribution sanguine intraréthrocytaire, leucocytaire, plasmatique liée aux lipoprotéines et tissulaire surtout dans le foie, la graisse et les reins. Le catabolisme est hépatique et l'élimination biliaire.

Indications

1. Traitement préventif ou curatif des réactions de greffon contre l'hôte au cours des allogreffes de cellules-souches hématopoïétiques.

2. Prévention et traitement du rejet au cours des transplantations cardiaques, rénales, hépatiques et pancréatiques.

3. Maladies auto-immunes : lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde, aplasies médullaires. Syndromes néphrotiques corticodépendants ou résistants, uvéites, psoriasis, dermatites atopiques sévères.

Posologie

1. Greffes. La voie injectable est préférable s'il existe des troubles digestifs ; le produit est dilué dans une solution glucosée ou salée isotonique administrée en perfusion lente sur 2 à 6 heures :

a) la posologie initiale est de l'ordre de 5 mg/kg/j par voie veineuse ;

b) par voie orale, d'emblée ou en relais de la voie veineuse : 10 mg/kg à diluer dans une boisson sucrée (jus de fruit, lait). Elle doit être constamment réadaptée par dosage du taux sanguin par radio-immunologie ou par chromatographie liquide à haute performance (voir dosages sanguins des médicaments, p. 373).

2. Maladies auto-immunes : 2 à 5 mg/kg/j par voie orale.

Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

Interactions médicamenteuses

Elles sont nombreuses : le taux sanguin est augmenté par le kétoconazole, la cimétidine, les macrolides, les inhibiteurs calciques, le melphalan,

la méthylprednisolone ; il est diminué par la phénytoïne, l'isoniazide, la rifampicine, la triméthoprine et la carbamazépine.

La néphrotoxicité est accrue par l'usage simultané des aminosides, de la triméthoprine et de l'amphotéricine B. Ces deux dernières et le kétoconazole augmentent la toxicité hépatique.

Incidents

Néphrotoxicité, hépatotoxicité, tremblements, crises convulsives, hypertrichose, hypertrophie gingivale, micro-angiopathie proche du syndrome hémolytique et urémique. Certains cas de lymphomes principalement du système nerveux central ont été observés sous traitement.

CINACALCET

Liste I.

Médicament calcimimétique qui leurre le récepteur sensible au calcium à la surface des cellules parathyroïdiennes : il provoque donc, comme le fait l'hypercalcémie, une diminution de la sécrétion de la parathormone (PTH). Spécialité : Mimpara, en comprimés à 30, 60 et 90 mg.

Indications

1. Hyperparathyroïdie secondaire des insuffisants rénaux dialysés, si délétères par ses conséquences osseuses.

2. Hypercalcémie des cancers parathyroïdiens et hyperparathyroïdie primaire.

Posologie

1. Hyperparathyroïdie secondaire : prise unique de 30 mg/j au début, jusqu'à 180 mg/jour. L'objectif est l'obtention d'un taux sérique de parathormone intacte entre 150 et 300 pg/ml. Il faut réduire la dose si la calcémie baisse à moins de 1,8 mmol/l, et utiliser les dérivés de la vitamine D.

2. Cancers parathyroïdiens et hyperparathyroïdie primaire : 30 mg deux fois par jour, en augmentant éventuellement par paliers de 2 semaines jusqu'à 90 mg trois à quatre fois par jour, jusqu'à la normalisation de la calcémie.

Interactions médicamenteuses

Avec les inhibiteurs et les inducteurs de CYP3A4, les médicaments métabolisés par CYP2D6.

Effets indésirables

Nausées, myalgies, paresthésies, aggravation d'une insuffisance cardiaque.

CLADRIBINE

Liste I.

Syn : 2 chloro-désoxy adénosine. Analogue purinique résistant à l'adénosine désaminase, elle est transformée en métabolites triphosphorylés inhibant la réplication de l'ADN et provoquant sa fragmentation (apoptose). Cet effet est maximal dans les cellules lymphoïdes. Spécialités : Leustatine, flacons injectables IV à 10 mg ; Litak, flacons injectables SC à 10 mg.

Indications

Leucémie à tricholeucocytes. À l'étude : autres hémopathies lymphoïdes chroniques.

Posologie

Voie intraveineuse ou sous-cutanée : 0,14 mg/kg/jour 5 jours de suite. Ce traitement peut être administré à nouveau lorsque la maladie réapparaît après une rémission de plusieurs mois ou années.

Effets indésirables

Toxicité hématologique. Immunodépression et infections (lymphocytopénie CD4 prolongée). Rarement, neuropathie périphérique.

CLOMIFÈNE

Liste I.

Composé non stéroïdien, utilisé sous forme de citrate. Anti-œstrogène faible agoniste et antagoniste des œstrogènes. Spécialités : Clomid et Pergotime, comprimés à 50 mg.

Indications

1. Induction de l'ovulation chez des femmes en aménorrhée avec insuffisance gonadotrope ou ayant une anovulation/dysovulation (syndrome des ovaires polykystiques).

2. Explorations diagnostiques de la fonction hypophyso-gonadique dans les deux sexes (voir p. 1730).

Posologie

50 à 150 mg/jour pendant 5 jours.

Contre-indications

Grossesse. Insuffisance hypophysaire. Insuffisance ovarienne primaire. Insuffisance hépatique. Kystes ovariens.

Effets indésirables

Cytolyse hépatique, effet antiglaire cervicale, prurit vulvaire, éruption cutanée, alopécie, cataracte. Hyperstimulation ovarienne rare.

CLONAZÉPAM

Liste I.

Médicament du groupe des benzodiazépines ayant une importante activité anti-épileptique. Spécialité : Rivotril, en comprimés à 2 mg, ampoules injectables à 1 mg, solution buvable en gouttes (2 mg/ml).

Indications

Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut.

Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Posologie

1. Épilepsies partielles ou généralisées : voie orale, 1 à 6 mg/jour.

2. État de mal comitial : selon l'âge et la durée de l'état, 1/4 à 1 ampoule en injection IV lente à renouveler si nécessaire toutes les 4 à 6 heures.

Voir Taux thérapeutiques sanguins des médicaments, p. 373.

CLONIDINE

Liste II.

Chlorhydrate de 2-(2,6-dichlorophénylamino)-2-imidazoline. Hypotenseur actif par mécanisme central (inhibition de l'activité tonique des centres sympathiques). Les modifications hémodynamiques transitoires concernent la réduction du débit cardiaque, du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire ; ces phénomènes disparaissent dans un délai de 15 jours après le début du traitement. Synergie importante avec la dihydralazine (Nepressol), le diazoxide, faible avec le méthyldopa, antagonisme avec les ganglioplégiques (risque d'hypertension artérielle). L'activité du médicament dure 8 heures. Elle est obtenue en 3 heures per os, en 15 minutes par injection parentérale. Spécialité : Catapressan, en comprimés et ampoules injectables à 0,15 mg.

Indication

Hypertension artérielle, mais d'autres médicaments sont préférés en première intention.

Posologie

Per os, 2 à 4 comprimés par jour, en 2 prises régulièrement espacées. Voie parentérale, 1 à 4 ampoules par jour.

Contre-indication

Antécédents psychotiques.

Effets secondaires

Somnolence, hypotension orthostatique, bradycardie, dépression, impuissance, constipation, sécheresse de la bouche. Rebond hypertensif en cas d'arrêt brutal.

Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

CLOPIDOGREL

Liste I.

Anti-agrégant plaquettaire : inhibe l'agrégation induite par l'adénosine diphosphate. Allonge le temps de saignement et réduit l'adhésivité plaquettaire. Spécialité : Plavix, en comprimés de 75 mg.

Indications

1. Prévention des récives d'accidents ischémiques et des accidents vasculaires cérébraux, de l'infarctus du myocarde, des complications de l'artérite des membres inférieurs, notamment en cas d'allergie à l'acide acétylsalicylique.

2. Préparation des angioplasties programmées en association avec l'acide acétylsalicylique.

3. Prévention de la thrombose aiguë de stent par association avec l'acide acétylsalicylique pendant 1 mois en cas de stent nu et 6 à 12 mois en cas de stent actif.

Posologie

75 à 150 mg/j, et jusqu'à 600 mg en préparation à l'angioplastie.

Contre-indications

Défauts constitutionnels ou acquis de l'hémostase. Lésion hémorragique évolutive intracrânienne ou digestive.

Effets indésirables

Hémorragies mineures et majeures surtout en cas d'association à l'héparine, à un antivitamine K et à un autre anti-agrégant plaquettaire. Allergie et toxicité hématologique exceptionnelles.

COBALT RADIO-ACTIF

Isotopes radio-actifs du cobalt. Les sources de cobalt sont utilisées en radiothérapie externe (télécobaltothérapie), modalité la plus courante de radiothérapie de haute énergie (période de 5,3 ans, 2 rayonnements gamma de 1,17 et 1,33 MeV). La pénétration en profondeur dans les tissus du rayonnement est de l'ordre de 80 % à 5 cm et de 50 % à 10 cm (voir Radiothérapie, p. 307).

Le cobalt radioactif est utilisé pour l'exploration du métabolisme de la vitamine B₁₂ (voir Test de Schilling, p. 1673).

CODÉINE

Liste I. Liste II (sirop).

Méthylmorphine. Agoniste morphinique pur. Peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool. Toxique. Utilisée principalement comme antitussif sous forme de sirop ou gélules (Codrill, Euphon, Néo-codion, Paderyl, Tussipax). Formulations à usage antalgique : Codenfan, Dicodin et associations au paracétamol (voir Antalgiques, p. 39).

Indications et posologie

1. Sédatif de la toux, frénateur du transit intestinal, syndrome des jambes sans repos : 1 mg/kg (enfants) à 2 mg/kg (adultes).

2. Analgésique : commencer par 0,5 mg/kg par prise. Dose maximale : 100 mg (enfants) à 300 mg (adultes).

Contre-indications

Enfants de moins d'un an. Insuffisance respiratoire. Asthme.

COLCHICINE

Liste I.

Alcaloïde principal du colchique. Très toxique. Spécialités : Colchicine opocalcium en comprimés à 1 mg ; Colchimax associée à du tiémonium et de la poudre d'opium.

Dose maximale : 2 à 6 mg. *Dose toxique* : 10 mg. *Dose mortelle* : 40 mg.

Indications

Traitement et prophylaxie des accès aigus de goutte, notamment lors de l'instauration d'un traitement hypo-uricémiant. Traitement des autres accès microcristallins (chondrocalcinose, rhumatisme à hydroxyapatite), de la maladie périodique, de la maladie de Behçet.

Posologie

Accès de goutte : 1 mg 3 fois par jour le premier jour, puis doses dégressives.

Prophylaxie des accès goutteux, autres accès microcristallins, maladie périodique, maladie de Behçet : 1 comprimé chaque soir.

Accidents

Diarrhées profuses, nausées, vomissements ; éruption cutanée ; azoospermie ; troubles neuromyopathiques réversibles à l'arrêt ; exceptionnellement, cytopénies hématologiques.

Pour le Colchimax, effets identiques à ceux de la colchicine, avec de plus la possibilité d'effets indésirables liés au tiémonium : sécheresse buccale et oculaire, troubles de l'accommodation, tachycardie, constipation, rétention urinaire, irritabilité et confusion mentale chez les sujets âgés.

L'intoxication à la colchicine est une des plus fréquentes et graves, notamment dans un but suicidaire (voir p. 1280).

Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal (p. 384) et Médicaments et allaitement (p. 396).

COLLYRES ET POMMADES OPHTALMOLOGIQUES

Les principes actifs contenus dans ces préparations à usage ophtalmologique sont nombreux : voir les tableaux 30 et 31.

Tableau 30. — Collyres et pommades ophtalmologiques
(à l'exception des antiglaucomateux, voir tableau 31).

UTILISATION	PRINCIPE ACTIF/SPECIALITÉS	INDICATIONS	CONTRE-INDICATIONS
Anesthésiques locaux	procaïne	Chirurgie et explorations oculaires	Comme antalgiques locaux ou de manière prolongée
Mydriatiques	<i>Parasympatholytiques</i> : Atropine (Atropine collyre) Tropicamide (Mydriaticum) <i>Sympathomimétiques</i> : Phényléphrine (Néosynéphrine)	Fond d'œil, uvéites, spasmes accommodatifs, cycloplégie post-opératoire	Glaucome à angle étroit (risque de poussée)
Anti-allergiques	Acide cromoglycique (Allergocomod, Alloptrex, Cromabak, Humex, Ophthacalm, Opticron, Cromoptic,...) N-acétyl-aspartylglutamate (Naaxia, Naabak)	Conjonctivites et blépharites allergiques	Port de lentilles de contact
Corticoïdes	Dexaméthasone (Maxidex, Chibrocadron*, Tobradex**, Sterdex***, Dexafree) Triamcinolone (Cidermex*) Fluorométholone (Flucon)	Uvéites, kératites interstitielles et disciformes, traumatismes, inflammations post-opératoires, chalazions	Herpès cornéen, glaucomes à angle large génétiquement cortico-intolérants, hypertension oculaire cortico-induite
Anti-inflammatoires	Diclofénac (DicloceD) Indométacine (Indocollyre) Fibuprofène (Ocufer)	Conjonctivites et uvéites chroniques, post-opératoires, traumatiques	Grossesse : 2 ^e et surtout 3 ^e trimestres
Antiseptiques	Nitrate d'argent 1 %	Ophtalmie du nouveau-né	
	Ammoniums quaternaires (Benzododécinium, Biocidan) Amidines (Désomédine, Vitabact)	Infections superficielles de l'œil ou de ses annexes : conjonctivite	Allergie

Associations à des antibiotiques : néomycine (*), tobramycine (**), oxytétracycline (***).

Tableau 30. — Collyres et pommades ophtalmologiques
(à l'exception des antiglaucomeux, voir tableau 31). (suite)

UTILISATION	PRINCIPE ACTIF/SPECIALITÉS	INDICATIONS	CONTRE-INDICATIONS
Antibiotiques	Acide fusidique, bacitracine, ciprofloxacine, gentamycine, néomycine, norfloxacine, ofloxacine, oxytétracycline, rifamycine, tobramycine	Conjonctivites et kératites bactériennes, dacryocystite, blépharite	Hypersensibilité au médicament, allaitement (quinolones)
Antiviraux	Analogues nucléosidiques (Zovirax, Virgan, Vira-A, Virophtha)	Kératite herpétique, zona ophtalmique	Hypersensibilité au médicament
Suppléance lacrymale	Carbomères (Celluvisc, Lacrigel, Lacryvisc) Larmes artificielles – NaCl (Larmabak, Unilarm)	Syndromes secs, xérophthalmies	–

Associations à des antibiotiques : néomycine (*), tobramycine (**), oxytétracycline (***).

Tableau 31. — Collyres antiglaucomeux.

PRINCIPE ACTIF	DCI/SPECIALITÉS	INDICATIONS	CONTRE-INDICATIONS
Bêta-bloquants (non myotiques)	Métipranolol (Bétanol 0,1-0,6 %) Bétaxolol (Bétoptic 0,25-0,5 %) Timolol (Optim 0,25- 0,5 %, Timoptol 0,25-0,5 %) Cartéolol (Cartéol 1-2 % LP)	Hypertonie oculaire du glaucome chronique à angle large	Celles des inhibiteurs de récepteurs bêta- adrénergiques
Inhibiteurs d'anhydrase carbonique	Dorsolamide (Trusopt, Azopt)		Insuffisance rénale sévère
Analogues de prostaglandines	Latanoprost (Xalatan, Travatan, Lumigan)		Hypersensibilité au médicament
Sympatho- mimétiques (non myotiques)	Apraclonidine* (Iopidine) Brimonidine* (Alphagan) Dipivéphrine** (Propine)		Glaucome à angle étroit
Parasympatho- mimétiques (myotiques)	Pilocarpine (Piol 2 %, Isopto-pilocarpine 1-2 %)	Idem ci-dessus, crises de glaucome par fermeture d'angle	Myopie (risque de décollement de la rétine), iridocyclites.

L'effet myotique est associé à une cycloplégie (paralysie d'accommodation) et une sécrétion lacrymale accrue. (*) alpha-2 sélectifs ; (**) : non sélectif (alpha-1 et alpha-2).

COMPLEXE PROTHROMBINIQUE

Syn : fraction coagulante PPSB. Produit sanguin stable issu du plasma humain, particulièrement riche en prothrombine, proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémostatique B et protéine C. Spécialité : Kaskadil, flacons de poudre sèche, à diluer dans 20 ou 10 ml d'eau distillée. Activité moyenne : facteur II, 37 UI/ml ; facteur VII : 10 UI/ml ; facteur IX ou antihémostatique B : 25 UI/ml ; facteur X : 40 UI/ml.

Indications

1. Saignement par surdosage ou intoxication par les dérivés du dicoumarol, intoxication par les rodenticides.

2. Déficits constitutionnels en facteurs II ou en facteur X.

3. Le complexe prothrombinique est inefficace dans l'hémophilie A (voir Facteur VIII, p. 149) et dans les déficits en facteur V (voir Plasma). Dans l'hémophilie B et le déficit en facteur VII, préférer l'usage des concentrés de facteur IX (p. 151) et facteur VII (p. 149).

Posologie

1. Surdosage ou intoxication par les dérivés dicoumariniques, intoxication par les rodenticides : doses utiles de l'ordre de 0,4 à 0,6 ml/kg ; durée d'action de l'ordre de 12 à 24 heures (largement suffisante pour obtenir une correction par l'injection de vitamine K). Se guider sur les modifications du temps de Quick et des facteurs du complexe prothrombinique. En cas de risque thrombotique patent, relais transitoire par l'héparine en attendant que l'équilibre du traitement antivitaminique K soit rétabli.

2. Déficits constitutionnels en facteurs II et X. Une U/kg augmente la concentration plasmatique du facteur II de 2 %, celle du facteur X de 1,7 %, le « taux de prothrombine » de 1,5 % en moyenne : 20 à 40 UI/kg du facteur déficitaire à renouveler en fonction de la durée de vie plasmatique du facteur déficitaire (voir tableau 42, p. 153) et du risque hémorragique.

Effets indésirables

Risques infectieux : voir Facteurs de coagulation, p. 152.

CONTACTOLOGIE

Corps étrangers séparés de la surface cornéenne par le fragile film lacrymal, les lentilles de contact peuvent être à l'origine d'incidents mineurs (traumatismes cornéens superficiels) ou graves (abcès cornéens). Elles impliquent une hygiène sans faille et une surveillance ophtalmologique régulière.

1. Les lentilles de contact flexibles (autrefois appelées lentilles dures) sont de petites tailles. Elles corrigent très bien les troubles visuels, y compris l'astigmatisme. Elles doivent être retirées la nuit et ne sont confortables qu'après quelques jours d'adaptation. Leur durée d'utilisation est limitée dans le temps ; elles doivent être renouvelées après quelques années d'utilisation. Le risque de complications infectieuses est faible.

2. Les lentilles souples étaient classiquement moins adaptées à la correction de l'astigmatisme, mais beaucoup plus confortables et d'adaptation facile. Elles sont renouvelables fréquemment (tous les mois, semaines ou jours), ce qui en diminue le risque infectieux. Elles doivent encore être retirées pour dormir. Des modèles en port permanent sont conservés pendant le sommeil, au prix d'une augmentation du risque infectieux (souvent à germes Gram négatif).

Indications

1. D'ordre esthétique : tous troubles de réfraction (y compris la presbytie, que les lentilles multifocales corrigent inconstamment).

2. D'ordre médical : troubles de réfraction unilatéraux ou très asymétriques, y compris chez l'enfant, car les lunettes entraînent dans ces cas une asymétrie intolérable de la taille des images ; kératocône (déformation de la cornée en une ellipse très astigmatique) ; certaines kératites très douloureuses sont améliorées par une lentille pansement en port permanent (risque d'infection).

CONTRACEPTION

I. CONTRACEPTION ŒSTROPROGESTATIVE

Association d'un œstrogène, l'éthinyl-œstradiol, et d'un progestatif norstéroïde dans la majorité des cas. Mode de contraception efficace à près de 100 %. La réversibilité de l'effet contraceptif est immédiate après arrêt. Un examen clinique initial, gynécologique, mammaire et vasculaire avec prise de la pression artérielle s'impose, complété par des frottis cervico-vaginaux, un dosage de la glycémie, du cholestérol total et des triglycérides en cas d'antécédents familiaux métaboliques et contrôle à 3 mois ou bien dosages à 3 mois et à 1 an. Si dosages normaux, contrôle tous les 5 ans en l'absence d'antécédents familiaux métaboliques. Chercher en outre des signes biologiques de thrombophilie (voir p. 1612) en cas d'antécédent personnel ou familial de thrombose veineuse. La surveillance repose sur un examen clinique annuel.

Spécialités : les principaux contraceptifs oraux œstroprogestatifs sont détaillés dans le tableau 32.

Tableau 32. — Classification des contraceptifs oraux œstroprogestatifs.

CLASSE	SPÉCIALITÉ	ÉTHINYL-ŒSTRADIOL ^a	PROGESTATIF
Associé normodosé	Stédiril ^b	21 × 0,05 mg	Norgestrel 21 × 0,5 mg
Associés minidosés (35 et 40 µg)	Cilest	21 × 0,035 mg	Norgestimate 21 × 0,25 mg
	Effiprev	21 × ,035 mg	Norgestimate 21 × 0,25 mg
	Ortho-Novum	21 × 0,035 mg	Noréthistérone 21 × 1 mg
	Minidril ^b	21 × 0,03 mg	Lévonorgestrel 21 × 0,15 mg
	Varnoline	21 × 0,03 mg	Désogestrel 21 × 0,15 mg
	Varnoline continu	28 × 0,03 mg	Désogestrel 21 × 0,15 mg
	Cycléane 30	21 × 0,03 mg	Désogestrel 21 × 0,15 mg
	Minulet	21 × 0,03 mg	Gestodène 21 × 0,075 mg
	Moneva	21 × 0,03 mg	Gestodène 21 × 0,075 mg

a. La composition des comprimés qui peut différer selon les phases du cycle est précisée pour chaque produit.

b. Remboursé par la Sécurité Sociale.

c. Pas d'AMM pour la contraception.

d. Génériques : Ludéal G = Minidril E = Diane Daily Ge = Trinordiol.

e. Mêmes risques et contre-indications que les contraceptifs oraux.

Tableau 32. — Classification des contraceptifs oraux œstroprogestatifs. (suite)

CLASSE	SPÉCIALITÉ	ÉTHINYL-CESTRADIOL ^a	PROGESTATIF
Associés minidosés (20 et 15 µg)	Mercilon	21 × 0,02 mg	Désogestrel 21 × 0,15 mg
	Cycléane 20	21 × 0,02 mg	Désogestrel 21 × 0,15 mg
	Harmonet	21 × 0,02 mg	Gestodène 21 × 0,075 mg
	Méliane	21 × 0,02 mg	Gestodène 21 × 0,075 mg
	Minesse	21 × 0,015 mg	Gestodène 21 × 0,06 mg
	Mélodia	21 × 0,015 mg	Gestodène 21 × 0,06 mg
Pluriphasiques minidosés	Adépal ^b	7 × 0,03 mg	Lévonorgestrel 7 × 0,15 mg
		14 × 0,04 mg	Lévonorgestrel 14 × 0,20 mg
	Miniphase	11 × 0,03 mg	Noréthistérone (acétate) 11 × 1 mg
		10 × 0,04 mg	Noréthistérone (acétate) 10 × 2 mg
	Phaeva	6 × 0,03 mg	Gestodène 6 × 0,05 mg
		5 × 0,04 mg	Gestodène 5 × 0,07 mg
		10 × 0,03 mg	Gestodène 10 × 0,10 mg
	Triella	7 × 0,035 mg	Noréthistérone 7 × 0,5 mg
		7 × 0,035 mg	Noréthistérone 7 × 0,75 mg
		7 × 0,035 mg	Noréthistérone 7 × 1 mg
	Tri-minulet	6 × 0,03 mg	Gestodène 6 × 0,05 mg
		5 × 0,04 mg	Gestodène 5 × 0,07 mg
		10 × 0,03 mg	Gestodène 10 × 0,10 mg
	Trinordiol ^b	6 × 0,03 mg	Lévonorgestrel 6 × 0,05 mg
		5 × 0,04 mg	Lévonorgestrel 5 × 0,075 mg
		10 × 0,03 mg	Lévonorgestrel 10 × 0,125 mg
	Tricilest	21 × 0,035 mg	Norgestimate 7 × 0,180 mg
			Norgestimate 7 × 0,215 mg
			Norgestimate 7 × 0,250 mg

a. La composition des comprimés qui peut différer selon les phases du cycle est précisée pour chaque produit.

b. Remboursé par la Sécurité Sociale.

c. Pas d'AMM pour la contraception.

d. Génériques : Ludéal G = Minidril E = Diane Daily Ge = Trinordiol.

e. Mêmes risques et contre-indications que les contraceptifs oraux.

Tableau 32. — Classification des contraceptifs oraux œstroprogestatifs. (suite)

CLASSE	SPÉCIALITÉ	ÉTHINYL-ESTRADIOL ^a	PROGESTATIF
Œstro-progestatifs non norstéroïdes	Diane ^{c, d}	21 × 0,035 mg	Cyprotérone (acétate) 21 × 2 mg
	Belara	21 × 0,035 mg	Chlormadinone (acétate) 21 × 2 mg
	Jasmine	21 × 0,030 mg	Drospirénone 21 × 3 mg
	Jasminelle	21 × 0,020 mg	Drospirénone 21 × 3 mg
	Yaz	24 × 0,020 mg	Drospirénone 24 × 3 mg
Patch ^e	Evra	0,60 mg/dispositif	Norelgestromine 6 mg/dispositif
Anneau vaginal ^e	Nuvaring	0,015 mg/24 h	Étonogestrel 0,120 mg/24 h

a. La composition des comprimés qui peut différer selon les phases du cycle est précisée pour chaque produit.

b. Remboursé par la Sécurité Sociale.

c. Pas d'AMM pour la contraception.

d. Génériques : Ludéal G = Minidril E = Diane Daily Ge = Trinordiol.

e. Mêmes risques et contre-indications que les contraceptifs oraux.

Posologie

À débiter le premier jour des règles la première fois, 1 comprimé/j pendant 21 jours, arrêt 7 jours, puis reprendre 1 comprimé/j pendant 21 jours, etc.

Contre-indications

1. *Absolues.* Hypertension artérielle, maladie thrombo-embolique artérielle ou veineuse, coronaropathie, valvulopathie cardiaque, trouble du rythme thrombogène, diabète compliqué de micro- ou de macro-angiopathie. Affection hépatique chronique ou aiguë récente. Cancer du sein et de l'utérus, tumeur hypophysaire. Porphyrie. Lupus érythémateux disséminé et états apparentés. Angio-œdèmes héréditaires et idiopathiques.

2. *Relatives.* Diabète non compliqué, hyperlipémie, obésité, tabagisme, cholestase récidivante de la grossesse, otosclérose, mastopathie bénigne, fibromyome utérin, allaitement, antécédent de toxémie gravidique. Antécédents de thromboses veineuses familiales ou d'accidents vasculaires artériels précoces. L'incidence des accidents vasculaires augmente avec l'âge et le tabagisme, particulièrement après 35 ans. Des efforts doivent être faits pour réduire ou supprimer ce dernier. Dans le cas contraire, un changement de mode contraceptif doit être envisagé.

Incidents

1. Métrorragies : dues à une prise irrégulière ou liées aux doses, et corrigées par l'emploi de pilules plus dosées. Ne pas omettre la recherche d'autres causes, en particulier d'une infection génitale latente, un polype ou une grossesse.

2. Intolérance fonctionnelle avec céphalée ou recrudescence migraineuse menstruelles, troubles digestifs, troubles de l'humeur, prise de poids, sensation de lourdeur des jambes : peut être ressentie initialement ou après plusieurs années ; elle conduit à l'arrêt de cette contraception. Il en va de même de l'élévation tensionnelle et des fractions lipidiques, des accidents vasculaires et hépatiques.

3. Les pilules contenant des progestatifs de 3^e génération ont, un temps, été présentées comme mieux tolérées sur le plan métabolique. Toutefois, elles contiennent comme les autres de l'éthinyl-œstradiol et un progestatif de type norstéroïde. Elles augmentent le risque thrombo-embolique.

Attention ! L'efficacité de tout contraceptif oral est réduite par induction enzymatique hépatique en cas d'association aux barbituriques et autres anticomitiaux (phénytoïne, primidone, carbamazépine), à la rifampicine et à la griséofulvine, au millepertuis.

II. CONTRACEPTION MICROPROGESTATIVE

Les pilules microprogestatives ont un mode d'action périphérique, essentiellement par coagulation de la glaire cervicale qui devient imperméable aux spermatozoïdes, et théoriquement ne devraient pas modifier la sécrétion des gonadotrophines. En fait, il semble qu'ils interfèrent avec le pic de LH et sont responsables de dysovulation et empêchent l'ovulation dans 50 % des cas environ. La dernière apparue, Cérazette, est plus antigonadotrope que les précédentes : ovulations < 7 %. L'implant, du fait de sa délivrance régulière, inhibe presque complètement l'ovulation, améliorant l'efficacité mais pas forcément la tolérance.

Spécialités : les principaux contraceptifs microprogestatifs sont présentés dans le tableau 33.

Tableau 33. — Microprogestatifs utilisés en contraception.

DCI	SPECIALITÉ	PRÉSENTATION
Lévonorgestrel	Microval	28 cp à 0,03 mg*
Noréthistérone	Milligynon	28 cp à 0,6 mg
Étonogestrel	Cérazette	28 cp à 0,75 mg
Étonogestrel	Implanon	implant pour 3 ans

* Remboursé par la Sécurité Sociale.

Posologie

Ils nécessitent une prise quotidienne à heure fixe (Cérazette, tolérance de 12 heures) pour assurer un index de Pearl supérieur ou égal à 0,7.

Effets indésirables

À ces doses, ils n'interfèrent pas avec les protéines de la coagulation et n'ont pas d'effet métabolique. Les inconvénients de cette méthode sont les troubles des règles très fréquents, les kystes fonctionnels de l'ovaire, une sécurité incomplète et un risque de grossesse extra-utérine (par ralentissement de la motilité tubaire).

III. CONTRACEPTION MACROPROGESTATIVE

Progestatifs norstéroïdes (voir Progestatifs, p. 298) : effet antigonadotrope puissant. Les deux derniers commercialisés ont été supprimés cette année.

Dérivés prégnanes et norprégnanes, ont une activité antigonadotrope lorsqu'ils sont prescrits 21 jours sur 28. Ils n'ont pas l'AMM pour l'indication contraception et leur utilisation n'est donc proposée que chez des femmes ayant des contre-indications aux œstroprogestatifs et aux progestatifs norstéroïdes. Leur tolérance métabolique est bonne et les études portant sur la coagulation chez les femmes normales n'ont pas montré de variation significative. Toutefois, leur utilisation chez les femmes présentant des risques vasculaires doit être prudente et leur prescription relève d'une prise en charge spécialisée.

Indications

1. Par voie orale. Ils sont utilisés en cas d'hyperœstrogénie relative avec ses conséquences : mastopathies bénignes, hyperplasie endométriale, utérus fibromateux.

2. Par injections. Les injections trimestrielles de progestatif (médroxyprogestérone : Dépo-provéra, noréthistérone : Noristérat) sont efficaces, mais entraînent des troubles menstruels majeurs et constants. Ce mode de contraception est réservé à des cas particuliers, psychiatriques notamment.

Posologie

Par voie orale : 2 comprimés par jour, 21 jours sur 28.

Contre-indications

Hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, antécédents thrombo-emboliques. Ils peuvent entraîner acné, prise de poids, intolérance veineuse.

IV. CONTRACEPTION D'URGENCE

Syn : Pilule du lendemain.

Indications

Destinée à limiter le risque de survenue d'une grossesse après un rapport non protégé (oubli de pilule, rupture de préservatifs, absence de contraception...). Son efficacité est de l'ordre de 80 %. Elle doit être administrée impérativement dans les 72 heures suivant le rapport, quelle que soit la phase du cycle.

Posologie

1. Œstroprogestatif (Tétragynon ou Stédiril) : 2 comprimés en une prise dans les 72 heures suivant le rapport, à renouveler 12 heures après la première prise. Ils ne sont presque plus utilisés.

2. Progestatif (Norlevo, 1,5 mg de lévonorgestrel par comprimé) : 1 comprimé en une prise dans les 72 heures suivant le rapport.

3. Antiprogestatif (Ellaone) : 1 comprimé jusqu'à 120 heures après le rapport.

Contre-indications

Œstrogènes en cas d'antécédents thrombo-emboliques veineux ou artériels.

Effets indésirables

Nausées, vomissements, asthénie, vertiges, céphalées, douleurs abdominales, tension mammaire, métrorragies ou spotting. Il faut conseiller l'utilisation d'une méthode locale de contraception jusqu'aux prochaines menstruations. S'il existe un retard de règles de plus de

5 jours, un test de grossesse doit être effectué. Puis envisager une méthode contraceptive efficace.

V. STÉRILET OU DISPOSITIF INTRA-UTÉRIN

Les stérilets actifs au cuivre ou au lévonorgestrel (Mirena) ont une bonne efficacité. L'insertion s'effectue en fin de période menstruelle après examen gynécologique et frottis cervico-vaginaux. Une surveillance annuelle est suffisante ; la femme peut vérifier aisément que l'appareil est en place grâce au fil qui sort du col. Les dispositifs intra-utérins au cuivre sont changés tous les 3 à 5 ans ; ceux au lévonorgestrel sont à renouveler tous les 18 mois.

Contre-indications

Antécédents de grossesse extra-utérine, infectieux utéro-annexiels et toute infection en cours, fibromyomes, adénomyose, malformations utérines, antécédent de césarienne sur utérus rétrofléchi, corticothérapie ou traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens au long cours.

Incidents

Ménorragies (stérilet au cuivre), kystes fonctionnels de l'ovaire (Mirena), infection utéro-annexielle. Les perforations et les expulsions du stérilet sont rares. Toujours penser à la possibilité d'une grossesse extra-utérine.

VI. AUTRES MÉTHODES DE CONTRACEPTION

1. *Spermicides*. Les ovules, crèmes, tampons imprégnés de spermicides, à utiliser systématiquement quel que soit le moment du cycle ont une efficacité relative. Selon la présentation, la durée de protection va de 4 à 24 heures et l'usage d'injections vaginales est contre-indiqué.

2. *Préservatifs*. Ils ont le mérite d'assurer également une protection anti-infectieuse. Ils doivent être mis sur le membre en érection dès le début du rapport en laissant un petit vide distal, enlevés avant détumescence en évitant le reflux, jetés après usage. Toute nouvelle pénétration doit être réalisée avec un préservatif.

La diffusion de ces méthodes locales doit être encouragée en raison de leur rôle anti-infectieux. La disponibilité immédiate est un atout supplémentaire.

3. *Diaphragme* associé systématiquement aux spermicides. Il doit être mis en place avant chaque rapport, laissé 8 heures. Moins efficaces que les méthodes hormonales mais plus que les spermicides seuls il n'a aucune contre indication autre que psychologique.

4. *Stérilisation*. La stérilisation tubaire et la vasectomie sont des méthodes très efficaces, mais définitives. Devenues récemment légales en France, elles nécessitent l'accord des deux conjoints. Une nouvelle méthode, Essure, permet une stérilisation tubaire sous hystéroscopie sans anesthésie générale. Elles peuvent avoir des indications dans les cas suivants : homme ou femme âgés de plus de 35/40 ans, faisant partie d'un couple stable, ayant des enfants et n'en désirant plus, ayant une contre-indication médicale à une nouvelle grossesse et lorsque les autres méthodes contraceptives ont échoué ou sont contre-indiquées.

VII. CHOIX D'UNE MÉTHODE CONTRACEPTIVE

Le choix d'une méthode contraceptive résulte toujours d'un compromis entre les désirs et les projets du couple et les contre-indications et les risques potentiels de chaque méthode. Il faut savoir respecter les premiers et informer des seconds.

1. Chez les femmes jeunes et les adolescentes, une contraception œstroprogestative est la méthode de choix qui peut être employée dès que les cycles menstruels se sont régularisés associée aux préservatifs. La contraception d'urgence peut toujours être associée en cas d'oubli de pilule.

2. Chez les femmes qui approchent ou dépassent la quarantaine, mieux vaut recourir au stérilet, à la contraception progestative ou à la stérilisation tubaire et renoncer aux œstroprogestatifs en raison du risque vasculaire, surtout si elles fument.

3. En pérимénopause, une simple contraception locale est suffisante, complétée si nécessaire par un progestatif en deuxième partie de cycle.

CORTICOÏDES

Liste I.

Groupe de stéroïdes dérivés de la cortisone (voir ce mot), mais dont certains effets en particulier anti-inflammatoires sont plus puissants. Les principales spécialités orales et injectables sont listées respectivement dans les tableaux 34 et 35. Les corticoïdes locaux à usage rectal (Betnesol, Colofoam) sont résorbés et exposent aux mêmes incidents que la corticothérapie générale. Le budésônide est un corticoïde qui, par voie orale, aurait pour avantage une réduction des effets systémiques en raison d'une forte distribution entérale et hépatique, particulièrement adaptée au traitement des maladies inflammatoires intestinales. Spécialités : Entocort, Rafton, en gélules à 3 mg. Peut aussi être administré par inhalation dans le traitement de l'asthme (Pulmicort, spray à 100, 200, 400 µg/bouffée et dosettes à 0,5 et 1 mg/2 ml). Il existe aussi de très nombreuses spécialités à action locale (cutanée, ophtalmologique). Voir également Collyres (p. 104) et Dermocorticoïdes (p. 123).

Effets indésirables

Utilisés par voie générale, tous les corticoïdes peuvent entraîner les mêmes accidents : perforation d'ulcère gastroduodénal, hémorragies ulcéreuses, troubles psychiques, syndrome cushingoïde, atrophie musculaire, rupture tendineuse, hirsutisme, acné, ostéoporose, diminution de la résistance aux infections (tuberculose en particulier), diabète, hypertension artérielle, aménorrhée, hypokaliémies, arrêt de croissance chez l'enfant. La dexaméthasone semble le plus fort frénateur de l'ACTH ; la triamcinolone provoquerait moins d'hypokaliémie, mais une atrophie musculaire plus marquée.

Voir Médicaments et allaitement (p. 396).

Tableau 34. — Glucocorticoïdes oraux.

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	PUISSANCE ^a
Bétaméthasone	Betnesol	cp efferv 0,5 mg	40
	Célestamine	cp 0,25 mg ^b	
	Célestène	cp 0,5 et 2 mg, gouttes à 0,5 mg/ml	
Cortisone	Cortisone Roussel	cp 5 mg	1
Dexaméthasone	Dectancyl	cp 0,5 mg	30
Hydrocortisone	Hydrocortisone	cp 10 mg	1,2
Méthylprednisolone	Médrol	cp 4 mg	6
Prednisolone	Hydrocortancyl	cp 5 mg	5
	Solupred	cp 5 et 20 mg, gouttes à 1 mg/ml	
Prednisone	Cortancyl	cp 1, 5 et 20 mg	5

a. Puissance approximative par rapport à la cortisone (mg pour mg).

b. Contient 2 mg de dexchlorphéniramine maléate par comprimé.

Tableau 35. — Glucocorticoïdes injectables.

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	DURÉE D'ACTION ^a	USAGE ^b	PUISSANCE ^c
Bétaméthasone	Betnesol	sol inj 4 mg/ml	1-3 j	G et L	40
	Célestène	sol inj 4 mg/ml	1-3 j	G	
		susp 5,7 mg/ml	6-10 j	G et L	
	Diprostène	susp 7 mg/ml	20-30 j	G et L	
Cortivazol	Altim	Susp 3,75 mg/1,5 ml	1-8 sem	L	10-60
Hydrocortisone hémisuccinate ^d	Hydrocortisone Upjohn	sol 100 mg/2 ml, 500 mg/5 ml	3-6 h	G	1,2
Méthylprednisolone	Solu-Médrol	sol 20, 40, 120, 500 et 1 000 mg	6-12 h	G	6
	Dépo-Médrol	susp 40 mg/ml	7-20 j	G et L	
Prednisolone	Hydrocortancyl	susp 25/ml	qqs jours	L	5
Triamcinolone	Hexatrione	susp 20 mg/ml	qqs jours	L (articul)	6
	Kenacort retard	susp 40 et 80 mg	15-20 j	G et L	

a. Durée approximative. L'effet in situ est plus long que l'effet général.

b. Usage thérapeutique : G : général, L : local. *Attention !* Les injections locales ont aussi un effet général.

c. Puissance approximative par rapport à la cortisone (mg pour mg).

d. L'hydrocortisone sous forme d'hémisuccinate est le traitement de choix de l'insuffisance surrénale aiguë (dose initiale de 100 mg IM).

CORTISONE

Liste I.

Composé E de Kendall : 17-hydroxy-11-déhydrocorticostérone. Glucocorticoïde sécrété par le cortex surrénal. La cortisone n'est plus utilisée en thérapeutique. On utilise l'hydrocortisone (voir ce mot) qui a les mêmes effets.

CURARE ET CURARISANTS DE SYNTHÈSE

Liste I.

Syn : Agents bloquants neuromusculaires. On distingue en fonction de leur mécanisme d'action :

1. Les curares dépolarisants. La succinylcholine (seul représentant de cette classe) est un agoniste partiel (2 molécules d'acétylcholine bout à bout). Comme l'acétylcholine, elle provoque une dépolarisation initiale de la plaque motrice (phase de fasciculation), puis survient un relâchement musculaire de courte durée. Ainsi c'est la dépolarisation prolongée de la plaque motrice qui empêche une nouvelle contraction. Son action se termine grâce au métabolisme par les butyrylcholinestérases plasmatiques (l'acétylcholine est détruite par l'acétylcholinestérase au niveau de la synapse).

2. Les curares non dépolarisants. Ils occupent de manière transitoire les récepteurs à l'acétylcholine et empêchent la dépolarisation de la plaque motrice et la contraction musculaire. Six composés sont disponibles en fonction de leur métabolisme, de leur durée d'action.

Indications

1. Succinylcholine : faciliter l'intubation trachéale rapidement chez un sujet à estomac plein (urgence notamment).

2. Curares non dépolarisants : faciliter l'intubation trachéale en situation réglée ; assurer la relaxation musculaire pour faciliter l'acte chirurgical (chirurgie abdominale et thoracique notamment).

Posologie

La succinylcholine est habituellement utilisée en dose unique. Les curares non dépolarisants sont utilisés par voie intraveineuse avec une dose initiale et des injections répétées ou une administration continue par pousse-seringue électrique sous contrôle de la profondeur de la curarisation (surveillance de la curarisation).

La dose dépend des produits utilisés (voir tableau 36). La sensibilité aux curares varie d'un patient à l'autre. L'importance du bloc neuromusculaire doit être guidée par stimulation électrique du nerf ulnaire avec enregistrement de la réponse musculaire au niveau du muscle adducteur du pouce. Cette technique permet également d'apprécier de façon précise l'état de curarisation pendant l'intervention et de décurarisation au moment du réveil et ainsi d'éviter les dépressions respiratoires post-opératoires liées à une curarisation prolongée.

Tableau 36. — Curarisants de synthèse.

DCI	SPÉCIALITÉ	POSOLOGIE USUELLE*	DURÉE D'ACTION TOTALE
Succinylcholine	Célocurine	Adulte : 1 mg/kg Enfant : 2 mg/kg	10-15 min
Mivacurium	Mivacron	0,15 mg/kg	20-30 min
Vécuronium	Norcuron	0,10 mg/kg	50-60 min
Atracurium	Tacrium	0,5 mg/kg	50-60 min
Rocuronium	Esmeron	0,6 mg/kg	50-60 min
Cisatracurium	Nimbex	0,15 mg/kg	70-80 min
Pancuronium	Pavulon	0,10 mg/kg	> 120 min

* Dose unique.

Effets indésirables

1. Dépression respiratoire. La ventilation assistée est nécessaire en per-opératoire et doit être poursuivie au réveil jusqu'à décurarisation complète, vérifiée par la stimulation du nerf ulnaire (voir ci-dessus) et quantification à l'adducteur du pouce du degré de récupération (mesure du rapport T4/T1 qui doit être supérieur à 0,9).

2. Histaminolibération non spécifique ou spécifique dont la forme la plus grave est le choc anaphylactique (voir p. 1287). Le traitement du choc anaphylactique est l'adrénaline.

Contre-indications

Les curares ne doivent être utilisés que si on a les moyens de contrôler la ventilation. Ils doivent être utilisés avec prudence chez le patient myasthénique (titration). Certains curares sont contre-indiqués chez l'insuffisant rénal (vécuronium et pancuronium notamment).

Antécédents d'accident allergique : contre-indiquent la réutilisation du curare responsable et de ceux pour lesquels les tests allergologiques ont retrouvé une allergie croisée (80 % des cas).

Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

CYCLINES

Liste I.

Famille d'antibiotiques à action bactériostatique.

1. *Mode d'action* : accumulation active intracellulaire dans les bactéries. Inhibition de la synthèse protéique par fixation aux ribosomes.

2. *Mode de résistance* : modification enzymatique de l'antibiotique, efflux. Résistance croisée pour toutes les tétracyclines. Possible résistance à plusieurs antibiotiques (plasmidique).

3. *Pharmacocinétique* : absorption digestive irrégulière : bonne diffusion tissulaire spécialement dans les cellules avec action sur les germes intracellulaires ; pas de passage méningé. Élimination biliaire faible et urinaire sous forme partiellement active.

4. *Spectre d'activité* : staphylocoque méti-S, Streptocoque, Gonocoque, Tréponème, *H. influenzae*, Mycoplasme, *Chlamydia*, *Borrelia*, *Lexiella*, rickettsie, brucelle, pasteurelle, *Actinomyces*.

Par rapport aux cyclines d'extraction (oxytétracycline, tétracycline), les cyclines semi-synthétiques (doxycycline, minocycline) se différencient par une posologie quotidienne réduite et espacée en raison d'une meilleure absorption et d'une demi-vie plus longue, une meilleure tolérance digestive, une meilleure diffusion tissulaire, une posologie non modifiée en cas d'insuffisance rénale (élimination digestive prépondérante).

La déméclocycline (voir ce mot) est utilisée surtout pour ses propriétés anti-hormone antidiurétique.

Spécialités : les principales cyclines sont présentées dans le tableau 37.

Indications

1. En première intention : infections génitales à *Chlamydia* (urétrite, salpingite), lymphogranulomatose vénérienne, trachome, brucellose, pasteurellose, rickettsiose, yersiniose.

2. En deuxième intention : urétrite gonococcique, syphilis primaire (en relais d'un traitement par pénicilline), pneumopathie atypique (sauf légionelle).

Posologie

Tableau 37. — Cyclines.

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	POSOLOGIE
Tigécycline	Tigacyl	flac inj IV 50 mg	50 mg/12 h
Lymécycline	Tétralysal	gél 226 mg	Per os : 600 mg/j
Méthylène-cycline	Physiomycine, Lysocline	gél 300 mg	Per os : 600 mg/j
Doxycycline	Doxycycline, Doxy, Granudoxy, Tolexine, Vibramycine	cp 50 et 100 mg	Per os : 200 mg/j en 1 prise
Minocycline	Mynocine, Mestacine, Minolis	gél 50 et 100 mg	Per os : 200 mg/j en 1 ou 2 prises

Effets indésirables

Dyschromie dentaire chez l'enfant de moins de 8 ans faisant contre-indiquer le produit au-dessous de cet âge. Pendant la grossesse et l'allaitement, photosensibilisation, allergie peu fréquente.

Diminution de posologie si insuffisance rénale (risque d'hépatotoxicité).

CYCLOPHOSPHAMIDE

Liste I.

N,N-Bis(bêta-chloroéthyl)-*N'*,*O*-propylène phosphoramidate. Moutarde azotée à action cytostatique utilisée dans le traitement de certaines affections malignes et comme immunosuppresseur. Spécialité : Endoxan, comprimés à 50 mg et flacons à 500 mg. Excrété sous forme de métabolites dans les urines. L'ifosfamide (HoloXan) est doté de propriétés similaires.

Indications

1. Lymphomes non hodgkiniens, leucémie aiguë lymphoblastique, leucémie lymphoïde chronique, tumeurs solides dans le cadre de polychimiothérapies.

2. Maladies auto-immunes (en tant qu'immunosuppresseur).

3. Conditionnement aux greffes de moelle.

Posologie

1. Au sein d'associations polychimiothérapiques : doses variables selon les protocoles.

2. Maladies auto-immunes : 2 mg/kg/j per os en traitement continu, en « bolus » de 0,5 à 0,7 g/m² par voie IV lente, une fois par mois.

3. Conditionnement des greffes de cellules-souches hématopoïétiques : 60 mg/kg/j deux jours de suite.

Effets indésirables

Hypoplasie médullaire, alopecie réversible, ictère, antidiurèse lors de l'utilisation de très fortes doses, stérilité. La cystite hémorragique est une complication peu fréquente mais parfois grave, nécessitant une diurèse abondante temporaire, voire la dérivation des urines (les métabolites urinaires sont toxiques pour la muqueuse vésicale). L'adjonction d'un protecteur (Mesna) est recommandée lorsque la dose de cyclophosphamide dépasse 0,5 g.

Contre-indication

Grossesse.

Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

CYTOSINE-ARABINOSIDE

Liste I.

Syn : cytarabine, arabinosyl cytosine, ara-C. Antimétabolite de synthèse du groupe des antipyrimidines. Spécialités : Aracytine, flacons injectables (voies SC et IV) à 100, 500, 1 000-2 000 mg ; Dépocyt, suspension injectable à 50 mg (voie intrarachidienne).

Indications

Leucémies aiguës lymphoblastiques, myéloblastiques, monoblastiques. Lymphomes.

Posologie

1. Traitement d'attaque des hémopathies malignes : les schémas posologiques habituels comportent une administration de 100 à 200 mg/m² pendant 5 à 7 jours en perfusion lente continue, le plus souvent en association avec les autres drogues antileucémiques.

2. Hémopathies aiguës de sujets âgés : une amélioration peut être obtenue par de faibles doses : 10 à 20 mg/m² matin et soir pendant 2 à 3 semaines.

3. De très fortes doses, 1 à 3 g/m², sont utilisées pour le traitement de consolidation ou en cas de rechute dans les leucémies aiguës.

4. Prévention et traitement des méningites leucémiques : 30 mg/m² par voie intrarachidienne, 1 ou 2 fois/semaine, en association possible avec l'améthoptérine (voir ce mot).

Nécessité d'une surveillance hématologique stricte.

Effets indésirables

Hypoplasie médullaire, mégalo blastose, nausées, vomissements, diarrhée. À très fortes doses, toxicité hépatique et syndrome cérébelleux caractérisé par une fièvre avec des myalgies, des douleurs osseuses, des douleurs thoraciques, des rashes maculopapuleux, une conjonctivite et une sensation de malaise général. Ce syndrome survient dans les 6 à 12 heures suivant l'administration du produit. Il est prévenu et traité par les corticoïdes.

DACARBAZINE

Syn : 5-amino-imidazole 4-carboxamide, DTIC. Antinéoplasique original par ses analogies structurales avec les précurseurs des purines, mais dont l'activité est proche des alkylants. Élimination urinaire. Spécialisé sous le nom de Deticène en ampoules injectables à 100 mg.

Indications

Mélanome malin, neuroblastome, maladie de Hodgkin en association dans cette dernière indication avec l'adriamycine, la vincaléucoblastine, la bléomycine et la dexaméthosone (AVBD).

Posologie

Injection intraveineuse stricte : 250 à 400 mg/m²/j, 1 à 5 jours de suite selon les associations, une fois/mois.

Contre-indications

Grossesse, allaitement.

Effets indésirables

Nausées, vomissements très éprouvants avec cette drogue. Réactions fébriles transitoires 24 à 48 heures après l'injection. Toxicité hématologique fonction de la dose. Nécrose cutanée en cas d'extravasation.

DAKIN (SOLUTÉ DE)

Antiseptique d'usage externe, a été surtout employé pour l'irrigation des plaies. Soluté neutre dilué d'hypochlorite de soude, obtenu par dilution de l'eau de Javel, mais neutralisé par le bicarbonate de soude, de façon à éviter les inconvénients de l'excès de soude libre, toujours présente dans l'eau de Javel.

La formule du Codex est :

Eau de Javel	QS correspondant à 5 g de chlore actif
Carbonate monosodique	15 g
Eau bouillie froide	QS pour 1 000 g
Permanganate	0,01 g

Le soluté de Dakin doit être conservé à l'abri de la lumière et préparé extemporanément.

DANAZOL

Liste I.

Stéroïde androgénique à action antigonadotrope aux fortes doses. Spécialité : Danatrol, en gélules de 200 mg.

Indications

Endométriose sévère. Œdème angioneurotique héréditaire. Effet immunomodulateur (lupus systémique, cytopénies auto-immunes).

Posologie

2 à 4 comprimés/j, en 2 ou 3 prises.

Contre-indications

Insuffisance hépatique, hépatite chronique ou récente, thromboses veineuses ou artérielles, porphyrie, grossesse, allaitement.

Effets indésirables

1. Effets androgéniques (acné, séborrhée, accentuation de la pilosité, prise de poids), troubles des règles (spotting, aménorrhée).

2. Manifestations allergiques, cytolyse hépatique, perturbations métaboliques (effet diabétogène, élévation des LDL, diminution des HDL), thromboses veineuses ou artérielles.

3. Les doses inférieures à 600 mg/j nécessitent une contraception non hormonale associée.

DANTROLÈNE

Liste I.

[(Nitro-4 phényl)-5 furfurylidène amino]-1 imidazolidinédione. Myorelaxant, sans effet sur la conduction nerveuse ou la transmission synaptique. Spécialité : Dantrium, en gélules à 25 et 100 mg, et solution injectable IV à 20 mg.

Indications et posologie

1. Prévention de l'hyperthermie maligne (syndrome malin des neuroleptiques) et traitement de l'hyperthermie déclarée.

2. Traitement des formes évoluées de spasticité d'origine pyramidale associées aux hémiplésies, aux paraplégies et à la sclérose en plaques.

Posologie

1. Prévention de l'hyperthermie maligne (syndrome malin des neuroleptiques) : 1 à 2 mg/kg par voie orale à trois reprises 12, 8, et 4 heures avant l'induction anesthésique. Hyperthermie déclarée : 2,5 mg/kg par voie intraveineuse ; traitement à poursuivre jusqu'à régression des signes d'hyperthermie, si nécessaire jusqu'à une dose cumulée de 10 mg/kg.

2. Spasticité : titration progressive par paliers de 25 mg, en 2 ou 3 prises. Dose maximale 400 mg.

Contre-indications

Dans le traitement de la spasticité : grossesse et allaitement. Insuffisance hépatique.

Effets indésirables

Hypotonie musculaire, sédation, toxicité hépatique dose-dépendante. Dosage des transaminases mensuel puis bimestriel et arrêt du traitement en cas de signes cliniques ou biologiques d'hépatite.

DAPSONE

Liste I.

Syn : diaphényl-sulfone, sulfone-mère. Spécialité : Disulone, en comprimés à 100 mg. L'adjonction de fer destinée à prévenir ou limiter la toxicité hématologique est un leurre.

Indications

Lèpre (maladie de Hansen). Dermatite herpétiforme et autres dermatoses bulleuses auto-immunes, polychondrite atrophiante, formes bulleuses de la maladie lupique.

Posologie

1. Lèpre : 100 mg/j chez l'adulte, 2 mg/kg chez l'enfant, en association avec la rifampicine et la clofazimine selon la forme de la maladie.

2. Dermatite herpétiforme et autres dermatoses bulleuses auto-immunes, polychondrite atrophiante, formes bulleuses de la maladie lupique : 100 à 300 mg/j ; dose d'entretien fixée par réduction progressive.

Attention ! Une hémolyse d'importance variable est nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique. Il est donc recommandé de débiter à 50 mg/j avec une augmentation progressive des doses par paliers de 25 mg/j si l'hémogramme de surveillance (réalisé tous les 10 jours) le permet. En cas de méthémoglobinémie importante (supérieure à 7 %) et/ou de mauvaise tolérance clinique, une réduction de dose peut être nécessaire. Dans tous les cas, il est nécessaire de rechercher un éventuel déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase avant de débiter le traitement et d'ajouter de l'acide folique afin d'améliorer la tolérance.

Effets indésirables

Hémolyse sévère en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase associé. Toxicité neurologique (céphalées, troubles visuels, polynévrite, psychose). Fièvre, toxidermies, leucopénie, voire agranulocytose ou un syndrome d'hypersensibilité, exacerbations des lésions lépreuses en début de traitement, polynévrite sensitivomotrice.

DÉCITABINE

Cytostatique exerçant, selon la concentration intracellulaire, un effet cytostatique et/ou déméthylant (la méthylation est un processus régulant l'activité de l'ADN). Spécialité : Dacogen, solution pour perfusion à 50 mg, disponible selon une procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (voir p. 402).

Indications

Myélodysplasies de gravité intermédiaire et élevée (voir p. 705).

Posologie

Perfusion de 15 mg/m² en 3 heures, toutes les 8 heures pendant trois jours. Cycles à répéter quatre fois toutes les 6 semaines.

Effets indésirables

Toxicité hématologique et digestive.

Contre-indications

Grossesse et allaitement.

DÉFÉRASIROX

Liste I.

Chélateur du fer. Actif par voie orale. Spécialité : Exjade, comprimés à 125 et 500 mg.

Indication

Surcharge en fer des thalassémies majeures et des anémies multitransfusées, lorsque la desferrioxamine est contre-indiquée ou mal tolérée.

Posologie

10 à 30 mg/kg/jour en une prise quotidienne. Réduire la dose en cas d'insuffisance rénale. Arrêter le traitement si la ferritinémie baisse au-dessous de 500 µg/l.

Effets indésirables

Troubles digestifs (nausées, diarrhée, douleurs abdominales). Éruption cutanée. Augmentation de la créatininémie, cytolyse hépatique.

DÉFÉRIPRONE

Liste I.

Chélateur du fer. Actif par voie orale. Spécialité : Ferriprox, comprimés à 500 mg.

Indication

Surcharge en fer des thalassémies majeures, lorsque la desferrioxamine est contre-indiquée ou mal tolérée.

Posologie

75 mg/kg/jour répartis en trois prises quotidiennes. Arrêter le traitement si la ferritinémie baisse au-dessous de 500 µg/l.

Effets indésirables

Agranulocytose. Coloration rougeâtre des urines.

DÉFIBRILLATEUR IMPLANTABLE

Appareil implanté en pré- ou en rétropectoral, susceptible de détecter en quelques secondes des arythmies ventriculaires graves sans aucune intervention extérieure. Par l'intermédiaire d'une électrode endocavitaire, il délivre soit un train rapide d'impulsions électriques pour arrêter une tachycardie ventriculaire (stimulation antitachycardique), soit un choc électrique endocavitaire, de faible intensité, pour régulariser une arythmie ventriculaire grave (tachycardie ventriculaire très rapide ou fibrillation ventriculaire). Le traitement délivré par le défibrillateur peut être renouvelé immédiatement en cas d'échec. Les appareils actuels possèdent une fonction de stimulation antibradycardique et une fonction Holter permettant une analyse des événements rythmiques enregistrés, qu'ils aient ou non été traités. La durée de vie des défibrillateurs est de 4 à 7 ans, fonction du nombre de chocs délivrés. Le fonctionnement des défibrillateurs peut être inhibé par l'application d'un aimant en regard du boîtier. Les modalités de surveillance et de réglage par télémetrie sont les mêmes que pour les stimulateurs cardiaques.

Indications

Mort subite ressuscitée par fibrillation ventriculaire documentée ou par tachycardie ventriculaire mal tolérée (rapide, syncopale ou collapsigène).

Prévention de la mort subite par arythmies ventriculaires graves après infarctus du myocarde (si fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 35 %), au cours des cardiomyopathies évoluées avec dysfonction ventriculaire gauche sévère et arythmie ventriculaire grave, dans les familles de canalopathies (syndrome du QT long, syndrome de Brugada), chez les sujets atteints symptomatiques en dépit du traitement ou présentant un risque élevé de mort subite.

Complications

1. Immédiates (péri-opératoires) : pneumothorax, épanchement péricardique, hématome, thrombose veineuse du membre supérieur.
2. Retardées : fracture ou déplacement de sonde. Infection du boîtier et/ou de la sonde endocavitaire, avec ou sans septicémie et endocardite tricuspide nécessitant l'ablation du matériel. Rares cas d'usure prématurée des piles : surveillance semestrielle, tenue d'un carnet ; certains appareils émettent une sonnerie en cas d'usure.
3. Délivrance de chocs inappropriés pour tachycardie atriale, justifiant une consultation au décours immédiat de tout choc et l'inhibition du défibrillateur par un aimant en cas de chocs itératifs chez un patient sous scope, dans l'attente d'un réglage approprié du défibrillateur ou de l'efficacité d'un traitement préventif des récidives de tachycardie atriale.

Conseils pratiques aux porteurs de défibrillateurs

Garder sur soi le carnet de surveillance, notamment lors des déplacements. Imagerie par résonance magnétique contre-indiquée. Éviter les interférences avec le bistouri électrique, la lithotritie, les téléphones mobiles, les plaques à induction ainsi que la pratique de sports violents ou utilisant fortement le bras du côté implanté.

DÉFIBROTIDE

Polydésoxyribonucléotide simple brin, extrait de muqueuse de porc, doté de propriétés antithrombotiques et thrombolytiques. Spécialités : Proclidide ou Noravid, en solution à diluer pour perfusion IV flacons de 200 mg/2,5 ml, disponibles par l'intermédiaire d'une procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (voir tableau 103, p. 404).

Indication

Maladie veino-occlusive du foie, en particulier au cours des greffes de cellules-souches hématopoïétiques.

Posologie

25-40 mg/kg/j répartis en 4 perfusions de 2 heures chaque jour, pendant 14 jours, voire plus.

Effets indésirables

Hypotension lors de la perfusion.

DÉMÉCLOCYCLINE

Liste I.

Antibiotique du groupe des cyclines ayant pour propriété d'inhiber l'effet de l'hormone antidiurétique sur le tube distal et collecteur. Spécialité : Alkonatrem, comprimés à 150 mg.

Indications

États d'antidiurèse avec hyponatrémie imputables à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, ou secondaires à certains médicaments ayant un effet antidiurétique (en particulier cyclophosphamide à forte dose).

Posologie

900 à 1 200 mg/jour en traitement d'attaque (associer à une restriction hydrique), puis 600 mg/24 heures, avec boissons libres.

Contre-indications

Celles des cyclines (voir p. 116).

Effets indésirables

Interaction avec les rétinoïdes (risque d'hypertension intracrânienne), les antivitamines K (augmentation de l'effet anticoagulant).

DENILEUKIN DIFTITOX

Immunosuppresseur. Protéine recombinante associant des séquences des toxines diphtériques A et B, et du récepteur de l'interleukine 2. Les lymphocytes exprimant ce récepteur captent le complexe, dont la fraction toxinique engendre l'apoptose cellulaire. Spécialité : Ontak, solution injectable à 300 µg/2 ml disponible par procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (voir tableau 103, p. 404).

Indication

Lymphomes cutanés à cellules T.

Posologie

Cycles de 3 semaines, 18 µg/kg/j par voie IV, 5 jours de suite.

Effets indésirables

Hypoalbuminémie, cytolyse hépatique, œdèmes, éruption cutanée.

DERMOCORTICOÏDES

Actions antiproliférative, vasoconstrictive anti-inflammatoire et immunosuppressive. Après application, seule une fraction migre en profondeur, le reste est stocké dans la couche cornée et se libère progressivement en quelques jours. L'application répétée finit par inhiber les effets thérapeutiques (tachyphylaxie).

Les principaux corticoïdes disponibles sont présentés dans le tableau 38.

Indications

1. N'utiliser que si un diagnostic précis a été fait, sur des lésions non infectées ou désinfectées.

2. Le choix du dermocorticoïde dépend de l'âge du patient (absorption accrue chez l'enfant et le sujet âgé), de la dermatose (voir chapitre de dermatologie), de sa localisation (absorption accrue sur le visage et dans les plis) et de son étendue.

3. En règle générale, on choisira pour :

- a) le visage et les plis : un produit de classe III ou IV ;
- b) les lésions sèches, épaisses ou fissuraires : de la pommade ;
- c) les lésions suintantes : de la crème ;
- d) les lésions macérées des plis et les régions pileuses : des lotions ;
- e) les lésions muqueuses : des glossettes.

Tableau 38. — Dermocorticoïdes : classification selon le niveau d'activité anti-inflammatoire.

ACTIVITÉ ANTI-INFLAMMATOIRE	DCI	SPÉCIALITÉS	PRÉSENTATION
Très forte (classe I)	Clobétasol	Dermoval	crème et gel 0,05 %
	Bétaméthasone	Diprolène	crème et pommade 0,05 %
Forte (classe II)	Bétaméthasone (valérate et dipropionate)	Betneval	crème, pommade, émulsion 0,1 %, glossettes 0,1 mg
		Diprosone	crème pommade et lotion 0,05 %
		Célestoderm	crème 0,05 %
	Diflucortolone	Nérisonne	crème et pommade 0,1 %
	Hydrocortisone* (butyrate et acéponate)	Locoïd Efficort	crème, pommade, lotion, émulsion 0,1 % crème lipophile ou hydrophile 0,127 %
Moyenne (classe III)	Désonide*	Locapred, Locatop	crème 0,1 %
		Tridesonit	crème 0,05 %
	Bétaméthasone	Célestoderm relais	crème et pommade 0,05 %
	Difluprednate	Epitopic	crème 0,05 %
Faible (classe IV)	Hydrocortisone* (acétate)	Hydracort, Dermaspraid	crème 0,5 %

* Dermocorticoïdes non fluorés. Une même molécule peut appartenir à plusieurs classes différentes en fonction des excipients contenus dans la préparation.

Posologie

1. Une seule application quotidienne suffit dans la grande majorité des cas.

2. Un sevrage progressif doit être mis en place pour éviter le rebond : un espacement des applications 1 jour sur 2, puis 1 jour sur 3, ou le passage à un produit de classe plus faible.

3. Un nombre limité de tubes doit être prescrit et les tubes utilisés sont à comptabiliser.

Contre-indications

Infections bactériennes (impétigo, furoncles), virales (herpès, varicelle, zona), mycosiques, parasitaires (gale). Dermatoses fessières du nourrisson. Acné. Rosacée.

Effets indésirables

1. Locaux :

a) Infection bactérienne surtout (folliculite, abcès), candidose, aggravation d'un herpès ou d'un zona.

b) Modifications tégumentaires : atrophie cutanée, télangiectasies, vergetures, purpura, ecchymoses, dépigmentation (surtout sur peau pigmentée), hypertrichose (régressive à l'arrêt), acné.

c) Retard de cicatrisation (ulcères de jambe et plaies).

d) Dermatoses spécifiques : dermite rosacéiforme du visage (placards érythémateux cuisants recouverts de papulo-pustules des régions péri-orale et palpébrales) ; granulome violacé, indolore périnéo-fessier (glutéal) du nourrisson lors de l'application avec occlusion sous les langes.

e) Rebond de la dermatose en cas d'arrêt brutal du traitement ; diminution des effets thérapeutiques et augmentation des effets secondaires en cas d'applications trop souvent répétées.

f) Eczéma de contact rare, mais possible, surtout lié aux excipients.

2. Systémiques :

Chez le nourrisson et le petit enfant, ils sont favorisés par une peau fine, l'utilisation d'un produit de classe I et II, l'importance de la surface corporelle traitée, un pansement occlusif, une utilisation intense et prolongée : syndrome cushingoïde (exceptionnel), dépression de l'axe corticotrope, retard de croissance (exceptionnel). Dans une même classe, les produits non fluorés ont moins d'effets secondaires.

DÉSSENSIBILISATION SPÉCIFIQUE

Traitement des états allergiques par l'injection sous-cutanée de doses progressivement croissantes de l'allergène responsable. L'Institut Pasteur et l'Institut Mérieux délivrent à cet effet des préparations de candidine (extrait purifié de filtrat de culture de *Candida albicans*) et de divers extraits allergéniques complexes (poussière de maison, plumes, moisissures domestiques, pollens de graminées et d'autres végétaux, dermatophytes, kapok, laine, farine, poils et squames de divers animaux, insectes...), dont il existe plusieurs dilutions (des brochures détaillées sur ces préparations sont à la disposition des médecins). Les désensibilisations à la poussière de maison et au pollen de graminées sont les plus fréquemment faites.

Technique

La désensibilisation ne doit être entreprise qu'après avoir vérifié par intradermoréaction (en employant les mêmes préparations d'allergènes que pour le traitement lui-même) l'état d'allergie. La conduite du traitement est délicate et les conseils d'un médecin ayant l'expérience du traitement des maladies allergiques sont indispensables : la dose initiale de l'allergène est à déterminer pour chaque cas ; au cours du traitement, en particulier dans la désensibilisation par le pollen de graminées, chaque nouvelle injection peut provoquer des réactions importantes (urticaire, œdème de Quincke, crise d'asthme, voire état de choc, à traiter par l'injection sous-cutanée immédiate d'1 ml d'adrénaline à 1/1 000, suivie de l'injection IM d'une ampoule de Phénergan ou de Soludécadron).

DESFERIOXAMINE

Liste I.

Syn : déféroxamine. Méthane-sulfonate de desferrioxamine B. Chélateur spécifique du fer obtenu par soustraction du fer contenu dans la ferrioxamine B, elle-même produit du métabolisme de *Streptomyces pilosus*. Le fer chélaté dans l'organisme par la desferrioxamine est éliminé par l'urine sous forme de ferrioxamine. Spécialité : Desféral, en ampoules de 5 ml à 500 mg.

Indications

Hémosidérose post-transfusionnelle ou celle des anémies réfractaires. Intoxication martiale et par l'aluminium. Dans l'hémochromatose, la soustraction de fer est beaucoup plus efficace en utilisant les saignées.

Posologie

1. Hémosidérose : dose initiale de 1 g/j, dose d'entretien de 500 mg/j. Traitement à initier si des transfusions itératives sont prévisibles sur le long terme. L'administration sous-cutanée continue sur 12 ou 24 heures est rendue possible par un pousse-seringue électrique portatif.

2. Intoxication martiale et par l'aluminium : 15 à 80 mg/kg/j par voie veineuse. La vitesse par voie veineuse ne doit pas dépasser 15 mg/kg/h sans dépasser une dose totale de 6 à 8 g/j. On peut y associer une dose de 8 g par sonde gastrique, si on voit le sujet peu après l'ingestion du produit toxique.

Contre-indications

Grossesse, insuffisance rénale.

Effets indésirables

Hypotension dose-dépendante. Tableau anaphylactoïde par libération d'histamine. Edème pulmonaire lésionnel en traitement prolongé. Infection à *Yersinia enterocolitica* : le complexe desferrioxamine-fer favorise la croissance de ces bactéries. Cataracte, malformations congénitales lors de traitement pendant la grossesse. Éviter l'administration simultanée d'acide ascorbique (vitamine C) surtout s'il existe une cardiopathie.

DESMOPRESSINE

Liste II.

Syn : 1-déamino-8-arginine vasopressine. Analogue de l'hormone antidiurétique. Augmente la concentration du facteur VIII par libération des pro-facteurs endothéliaux. Spécialités : Minirin, comprimés à 0,1 et 0,2 mg, spray à 10 µg/dose, solution injectable IV à 4 µg/ml ; Octim, spray nasal à 150 µg/dose ; Minimelt, lyophilisat oral à 60, 120 et 240 µg/dose.

Indications

1. Traitement du diabète insipide d'origine centrale pitressino-sensible.

2. Prévention et traitement des accidents hémorragiques survenant au cours de l'hémophilie A mineure (taux de facteur VIII supérieur à 5 %), la maladie de Willebrand à l'exception des formes sévères (type III ou type IIb) et chez les conductrices d'hémophilie A à risque hémorragique.

3. Traitement symptomatique de courte durée (3 mois) de l'énurésie nocturne de l'enfant de plus de 5 ans (discuté).

Posologie

1. Diabète insipide pitressino-sensible :

a) per os (comprimés) : commencer par une dose de 0,1 mg trois fois par jour et chercher la dose efficace par paliers (elle se situe généralement entre 0,3 et 1,2 mg/j en trois prises) ;

b) solution nasale (spray) : 5 à 20 µg/j selon l'âge et le poids, en une ou deux pulvérisations quotidiennes.

2. Formes modérées d'hémophilie et de maladie de Willebrand :

a) perfusion intraveineuse de 0,2 à 0,4 µg/kg en 15 minutes. Si efficace (vérification de la correction du TCA et du taux de facteur VIII), cette perfusion est renouvelable toutes les 12 heures tant que la correction est nécessaire ;

b) par voie nasale (Octim, spray) : une à deux doses de 150 µg chez l'enfant et à 300 µg chez l'adulte.

Contre-indication

Maladie de Willebrand de type IIB (voir p. 735) : risque de thrombopénie sévère.

Effets indésirables

Surdosage : oligurie, hyponatrémie. Sous-dosage en cas de diabète insipide : polyuro-polydipsie, hypernatrémie.

Interférence avec la carbamazépine, le clofibrate, la chlorpropamide, l'indométacine (augmentation de l'effet antidiurétique) et la glibénclamide (diminution de l'effet antidiurétique).

DÉSOXYCORTICOSTÉRONÉ

Liste I.

Syn : DOCA. La désoxycorticostérone est une des hormones minéralo-corticoïdes de la surrénale. Régule l'équilibre électrolytique par rétention d'eau et de sodium et fuite de potassium (action sur la réabsorption tubulaire). Spécialité : Syncortyl en suspension huileuse à 10 mg par ampoule, en injection IM.

Indications

Insuffisance surrénale aiguë.

Posologie

Chez l'adulte : 5 mg, 1 ou 2 fois/j, puis espacer les injections.

Chez l'enfant et le nourrisson : 5 mg/m²/j, à renouveler selon l'évolution.

DEXTRAN

Polysaccharide élaboré par une bactérie, *Leuconostoc mesenteroides*, lorsqu'elle est cultivée sur un milieu à base de saccharose. Le poids moléculaire du dextran utilisé en thérapeutique est de 70 000 kDa. Un gramme de dextran retient en circulation environ 20 ml d'eau. Spécialité : Rescueflow, flacons de 100 ml contenant 6 g de dextran 70 et 7,5 g de NaCl. Voir aussi Gélatines et Amidon.

Indications et posologie

Utilisé comme succédané du plasma sanguin dans les états d'hypovolémie, en attendant la transfusion de concentrés d'hématies : limiter l'apport à 250 ml.

DEXTRINES

Produits résultant de l'hydrolyse incomplète de l'amidon, solubles dans l'eau ; on distingue, selon l'importance de l'hydrolyse : les amyloextrines, érythroextrines et achroextrines. L'hydrolyse plus poussée conduit au maltose puis au glucose. Utilisées en diététique infantile comme supplémentation glucidique des biberons (21 mois) ou pour l'alimentation artificielle (voir ce mot).

Nombreuses présentations : Dextrine-Maltose Jacquemaire, Orgéose Jammet, Cérélac Nestlé, etc.

DIACÉRHÉINE

Liste I.

Anti-arthrosique symptomatique d'action lente. Spécialités : ART et Zondar, dérivé anthraquinonique, présenté sous forme de gélules à 50 mg.

Indication et posologie

Proposée dans le traitement de l'arthrose à raison de deux gélules par jour. Effet antalgique différé de 30 à 45 jours.

Effets indésirables

Diarrhée, douleurs abdominales, et parfois éruptions cutanées.

DIALYSE PÉRITONÉALE

Méthode d'épuration extrarénale à domicile utilisant le péritoine comme membrane d'échange entre le sang et une solution saline perfusée par un cathéter dans la cavité péritonéale. Il existe plusieurs techniques de dialyse péritonéale :

1. la *dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA)*. Elle consiste en quatre échanges de 2 litres par 24 heures tous les jours, le liquide de dialyse étant contenu dans des poches plastiques facilement transportables. Après une période d'entraînement de quelques semaines, le patient conduit son traitement lui-même de manière autonome ou avec l'aide d'une infirmière. Les risques d'infections favorisés par les manipulations multiples sont minimisés grâce à des procédés technologiques qui assurent l'asepsie des connexions ;

2. la *dialyse péritonéale à l'aide d'appareils automatiques (cycleurs)*. Cette technique diminue le nombre de manipulations. Elle permet des échanges cycliques préprogrammés. Elle est réalisée surtout la nuit pendant le sommeil à domicile.

Indications

Traitement de l'insuffisance rénale chronique. Elle peut être proposée à beaucoup de patients jeunes ou âgés comme alternative à l'hémodialyse périodique. Elle a l'avantage d'être moins coûteuse que l'hémodialyse et d'être réalisée à domicile. L'accès permanent au péritoine est rendu possible par la mise en place chirurgicale d'un cathéter laissé à demeure.

Contre-indications

Antécédent de laparotomie avec péritoine cloisonné, insuffisance respiratoire sévère.

Complications

1. Péritonites. Elles sont, même si leur fréquence est faible, la principale complication. Fièvre, douleurs abdominales, aspect trouble du liquide sortant de l'abdomen en sont les principaux signes. Un traitement antibiotique doit être immédiatement entrepris et injecté directement dans le péritoine.

2. Pertes de performances de la membrane péritonéale ou disparition d'une diurèse résiduelle. Elles obligent très souvent, au bout de quelques années à abandonner la méthode et à opter pour l'hémodialyse.

DIAZOXIDE

Liste I.

7-chloro 3-méthyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde. Sulfamide non diurétique de la famille des benzothiazines possédant surtout une action hyperglycémiant en inhibant la sécrétion d'insuline et également en stimulant la sécrétion

de catécholamines. Action relaxante sur les fibres musculaires lisses artériolaires, utérines et digestives. Spécialité : Proglidem, gélules à 25 et 100 mg.

Indication

Traitement palliatif des hypoglycémies de l'insulinome, bénin ou malin.

Posologie

5-10 mg/kg/j, voire 15 mg/kg/j chez l'enfant.

Voir Médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

Effets secondaires

Hirsutisme, œdèmes. Hyperglycémie si surdosage.

DICHLORO-DIPHÉNYL-TRICHLORO-ÉTHANE

Liste II.

Syn : DDT. Insecticide de synthèse, actif par contact. Utilisé soit dispersé dans du talc au taux de 5 à 10 %, soit en préparations liquides pour imprégnation de textiles ou pour traitement des dermatoses acariennes et parasitaires (Benzochloryl). Insoluble dans l'eau, soluble dans les graisses et nombre de solvants organiques.

Indications

Destruction de tous les insectes nuisibles, notamment des insectes parasites de l'homme, tels que les poux. Le grand avantage de ce produit dans la lutte contre la phthiriose est qu'il désinfecte les vêtements en même temps que les téguments.

Mode d'emploi

Les téguments étant bien secs, pulvériser la poudre à 5 ou 10 % soit à l'aide d'un pulvérisateur à main, soit à l'aide d'un pistolet poudreur automatique spécial. Trente à 50 g sont nécessaires pour l'épouillage d'un sujet. Le produit peut être appliqué en introduisant le bec du pulvérisateur entre la peau et les vêtements, par les manches, le col et la ceinture, le sujet restant habillé. L'imprégnation des vêtements lors de cette application unique suffit à empêcher pendant 1 mois toute réinfestation et, s'il y a des larves, à détruire les jeunes larves dès leur éclosion.

DIÉTHYLCARBAMAZINE

Antiparasitaire. Spécialité : Notézine, en comprimés à 100 mg. Disponibilité hospitalière uniquement.

Indications et posologie

1. Filariose lymphatique et onchocercose : commencer par 1 comprimé/j, augmenter d'1 comprimé/j jusqu'à 4 comprimés/j ; 2 prises quotidiennes ; cure de 3 semaines consécutives à 400 mg/j, ou 6 mg/kg/j.

2. Filariose à *Loa loa* : mesurer la microfilarémie avant tout traitement, s'abstenir ou être très prudent si elle est très élevée ; commencer par 1/8 de comprimé/j ; augmenter très progressivement pour arriver à 4 comprimés/j en 1 semaine environ ; 2 prises quotidiennes ; cure de 3 semaines consécutives à 400 mg/j ; associer corticothérapie.

Incidents et accidents

Somnolence.

Les réactions d'allergie consécutives à la lyse des microfilaries sont fréquentes. Elles sont graves dans la loase à microfilarémie élevée et

peuvent provoquer un choc parfois mortel ; souvent discrètes dans la filariose lymphatique (prurit, lymphangites) ; désagréables dans l'onchocercose, où elles constituent un test diagnostique (réaction de Mazzotti, prurit, œdème dans la région du bassin, urticaire, adénopathies inguinales, conjonctivite, fièvre à 38-40 °C).

Les antihistaminiques ou les corticoïdes (prednisolone, 15 à 30 mg) sont indiqués si la réaction est gênante pour le malade (onchocercose) ou si l'on craint la survenue d'un choc (loase). L'ivermectine constitue une alternative dans l'onchocercose et la filariose lymphatique.

DIGOXINE

Liste I.

Glucoside digitalique extrait de la digitale laineuse. Administrée par voie orale, la digoxine a un délai d'action de 6 heures, une activité maximale en 12 heures et prolongée pendant 2 à 4 jours. Son élimination est rénale, fonction de la créatininémie.

Spécialité : Digoxine Nativelle, en comprimés à 0,25 mg, solution buvable pédiatrique à 0,05 mg/ml et ampoules injectables IV dosées à 0,5 mg. Il s'agit du seul glucoside digitalique commercialisé.

Indications

Tachycardies atriales, notamment la fibrillation atriale, pour ralentir la réponse ventriculaire essentiellement au repos. La digoxine a possiblement un effet bénéfique dans l'insuffisance cardiaque systolique, mais uniquement en présence d'une fibrillation atriale.

Posologie et précautions d'emploi

1. Pour un adulte de 70 kg : 0,25 à 0,50 mg par jour, en une ou deux prises ; en urgence, 1 à 2 ampoules IV par jour. Réduire la dose à 0,125 mg chez le sujet âgé. Préférer un autre médicament bradycardisant en cas d'insuffisance rénale. L'association de la digoxine à un autre médicament bradycardisant est déconseillée.

2. Surveiller la kaliémie et la maintenir normale. Il est recommandé d'arrêter la digoxine 2 jours avant un choc électrique externe.

3. Adapter la dose en fonction de la fréquence cardiaque. La cupule digitalique (sous dénivellation arrondie du segment ST avec espace QT court) est un signe d'imprégnation digitalique et non de toxicité. La surveillance du taux plasmatique ne doit pas être systématique : en cas d'intoxication, l'augmentation de la kaliémie a une valeur pronostique péjorative et le taux plasmatique de digoxine permet de calculer la dose d'anticorps à administrer (voir Anticorps antidigitaline, p. 47).

Accidents

Bradycardie par bloc sino-auriculaire ou bloc auriculo-ventriculaire haut situé (nodal) ; tachycardie ventriculaire bidirectionnelle par surcharge calcique.

Intoxication digitalique : voir p. 1281.

DIHYDROERGOTAMINE

Liste II.

Antimigraineux, agoniste des récepteurs sérotoninergiques du système carotidien externe. Vasoconstricteur. Spécialités : Tamik (capsules à 3 mg), Séglor (lycé à 5 mg, gélules à 5 mg, solution buvable à 2 mg/ml), Ikaran LP (comprimés à 5 mg,

solution buvable à 2 mg/ml), Dihydroergotamine novartis (comprimés à 3 mg, solution buvable à 2 mg/ml, solution injectable à 1 mg/ml), Diergospray (solution pour pulvérisation nasale à 4 mg/ml).

Indications et posologie

1. Traitement de fond de la migraine (formes orales) : 9 à 10 mg/jour.
2. Traitement de la crise de migraine : 1 ou 2 pulvérisations nasales par crise, sans dépasser 2 par 24 heures ; 1 ou 2 injections SC, IM ou IV de 1 mg sans dépasser 2 par 24 heures.

Contre-indications

Grossesse et allaitement, coronaropathie, artériopathie des membres inférieurs, antécédents d'accident vasculaire cérébral, hypertension artérielle sévère.

Incompatible avec les triptans, macrolides, antiprotéases, inhibiteurs de la transcriptase reverse, sympathomimétiques, association déconseillée avec les bêtabloquants.

Effets indésirables

Ergotisme, paresthésies, syndrome de Raynaud, spasmes vasculaires, nausées, vomissements.

DIMENHYDRINATE

Antinaupathique et antivertigineux. Spécialités : Nausicalm, en comprimés à 50 mg, sirop à 15,7 mg/cuillère à café ; Mercalm, en comprimés à 50 mg (+ caféine 10 mg).

Indication

Prévention et traitement du mal des transports.

Posologie

Un comprimé toutes les 4 heures. Pour le mal de mer, la dose initiale doit être absorbée 30 minutes avant de quitter le port. Pour les autres voyages, 10 minutes avant le départ.

Effets indésirables

Somnolence (interdit aux conducteurs de véhicules ou d'engins).

Contre-indications

Glaucome à angle fermé, adénome prostatique, enfants de moins de 6 ans.

DIMERCAPROL

Liste II.

Syn : British anti-lewisite, BAL 2,3-dimercaptopropanol. Se comporte envers les métaux lourds comme un chélateur, c'est-à-dire qu'il forme avec eux des complexes non toxiques, solubles et capables d'être éliminés par les reins. Spécialité : BAL, en ampoules de 2 ml à 200 mg.

Indications

Intoxications par l'arsenic, le mercure et l'or ; accessoirement intoxications par l'antimoine, le bismuth, le plomb.

Posologie

Injection IM de 3 mg/kg de poids corporel, 1 injection toutes les 4 heures ; doses décroissantes à partir du 3^e jour.

Effets secondaires

Nausées, vomissements, élévation de la tension artérielle, brûlures transitoires des muqueuses, abcès au lieu d'injection.

DIPHÉNHYDRAMINE

Antihistaminique de synthèse. Spécialité : Nautamine, en comprimés à 90 mg.

Indications et posologie

1. Celles des antihistaminiques de synthèse (voir ce mot) : 0,10 à 0,15 g, 2 à 3 fois/j au milieu des repas.

2. Mal des transports. Selon l'âge : 1/2 comprimé (2 à 6 ans), 1 comprimé (6-12 ans), 1,5 comprimé (adulte) une demi-heure avant le départ. Renouveler la dose au maximum 4 fois en respectant un intervalle de 6 heures.

Contre-indications

Celles des anticholinergiques : troubles prostatiques, glaucome à angle fermé.

DIPHOSPHONATES

Voir Bisphosphonates.

DIPYRIDAMOLE

Liste II.

2,6-bis(diéthanolamino)-4,8-dipipéridino-(5,4-d)pyrimidine. Vasodilatateur coronarien « malin » (dilatation préférentielle des artères saines, parfois au détriment des artères pathologiques). Anti-agrégant plaquettaire, particulièrement efficace en association à l'aspirine.

Spécialités : Persantine, en comprimés à 75 mg et solution injectable IV à 10 mg/2 ml ; Cléridium, en comprimés à 150 mg ; Asasantine, gélule LP à 200 mg associé à 25 mg d'acide acétylsalicylique.

Indications

1. Prothèses valvulaires : association avec les anticoagulants oraux.
2. Pontages coronariens ou au décours d'un infarctus du myocarde : association avec l'acide acétylsalicylique. Il n'est pas établi que l'effet de cette association est supérieur à l'aspirine seule.
3. Tomoscintigraphie d'effort (voir p. 1640).

Posologie

Prévention des accidents thrombo-emboliques systémiques : 150 à 300 mg/j par voie orale.

Tomoscintigraphie d'effort : 0,6 à 0,8 mg/kg en perfusion IV de 4 minutes.

DISCECTOMIE PERCUTANÉE

Technique visant à obtenir une diminution de la pression discale en évacuant le nucleus pulposus par ponction transcutanée.

Techniques

1. Manuelle (pince introduite à travers une canule rigide).

2. Automatisée (sonde coupante et aspirante introduite à travers un canal de petit calibre).

3. Décompression discale au laser.

Indications

Lombosciatiques par hernie discale de petite taille, peu ou pas migrées, rebelles au traitement médical.

DISOPYRAMIDE

Liste II.

Anti-arythmique de classe Ia. Spécialité : Rythmodan, en gélules à 100 mg et comprimé LP à 250 mg.

Indications

Prévention des récurrences de tachycardie supra-ventriculaire documentée.

Posologie

Dose usuelle : 300 à 500 mg/j. Normaliser la kaliémie. Diminuer la dose chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal modéré.

Voir Taux thérapeutiques sanguins des médicaments (p. 373) et Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal (p. 384).

Contre-indications

Dysfonction ventriculaire systolique même asymptomatique, QT long, bloc de branche complet, blocs sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire non appareillés. Insuffisance rénale modérée et sévère.

Incidents

Insuffisance cardiaque, effet pro-arythmique (torsades de pointes) et troubles conductifs bas situés. Effets atropiniques : tachycardie, rétention d'urines, diplopie.

DISULFIRAME

Liste I.

Syn : éthyldithio-urame. Antabuse, disulfure de tétra-éthyl-thio-urame. Spécialité : Esperal, en comprimés à 500 mg pour la voie entérale.

Indication

Maintien du sevrage alcoolique.

Posologie

Avaler le comprimé de 500 mg avec un demi-verre d'eau, le matin au petit-déjeuner après une abstinence d'alcool d'au moins 24 heures. Prendre le traitement plusieurs semaines à plusieurs mois, puis arrêter progressivement (250 mg, puis 125 mg/j).

Contre-indications

Hypersensibilité ou antécédent d'hépatite dus au disulfirame, insuffisance hépatocellulaire sévère, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire sévère, diabète, névrite optique, épilepsie, troubles psychiques graves, insuffisance coronarienne, alcool ou médicament contenant de l'alcool depuis moins de 24 heures.

Incidents et accidents

Les symptômes désagréables se produisent 10 minutes après l'ingestion d'alcool et durent de 30 minutes à plusieurs heures : bouffées congestives du visage, érythème, nausées et vomissements, sensation de malaise, tachycardie, hypotension. Des réactions avec l'alcool peuvent survenir jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du disulfirame.

Des réactions plus sévères ont été observées : troubles du rythme cardiaque, crise d'angor, collapsus cardiovasculaire, infarctus du myocarde, mort subite, dépression respiratoire, confusion mentale, encéphalopathie et convulsions.

DIURÉTIQUES

Liste I.

Augmentent le débit urinaire et l'excrétion urinaire du sodium. Les principales catégories de diurétiques sont présentées dans le tableau 39.

1. L'acétazolamide (inhibiteur de l'anhydrase carbonique) augmente l'excrétion urinaire des bicarbonates et provoque une acidose hyperchlorémique. Non utilisé comme diurétique, il garde des indications dans le glaucome et dans la paralysie périodique familiale.

Tableau 39. — Diurétiques.

CLASSE	DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	DURÉE D'ACTION
Inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Acétazolamide	Diamox	cp 250 mg, amp 500 mg	6-12 h
Thiazidiques et apparentés	Ciclétanine	Tenstaten	cp 50 mg	48-72 h
	Hydrochlorothiazide	Esidrex	cp 25 mg	6-12 h
	Indapamide	Fludex	cp 1,5 et 2,5 mg	24 h
Diurétiques de l'anse	Furosémide	Lasilix	cp 20, 40, 60 et 500 mg* amp IV 20 et 250 mg* sol buv 10 mg/ml	4-6 h 2 h 2 h
	Pirétanide	Eurélix	cp 6 mg	2 h
	Bumétanide	Burinex	cp 1 et 5 mg amp IV 0,5, 2 et 5 mg	4-6 h 2 h
Anti-aldostérones et épargneurs de potassium	Spironolactone	Aldactone Flumach Practon Spiroctan Spironone	cp 25, 50 et 75 mg cp 75 mg cp 50 mg gél 75 mg cp 50 mg	Effet retardé (24 h) durant 24 à 48 h
	Canrénoate de potassium	Soludactone	flacon IV 100 et 200 mg	
	Amiloride	Modamide	cp à 5 mg	24 h
	Eplérénone	Inspra	cp 25 et 50 mg	24 h

* Usage hospitalier exclusif.

2. Les thiazidiques et apparentés diminuent la réabsorption du sodium et augmentent celle des bicarbonates et du potassium d'où une alcalose hypochlorémique avec hypokaliémie. Diminuent la calciurie.

3. Les diurétiques de l'anse inhibent la réabsorption du chlore et du sodium au niveau de la partie ascendante de l'anse de Henle. Ils conservent leur efficacité en cas d'insuffisance rénale (sauf sous forme retard). Augmentent la calciurie.

4. Les anti-aldostérone et apparentés sont natriurétiques, augmentent la réabsorption distale du potassium et favorisent l'élimination des bicarbonates. Ils sont efficaces lorsqu'il existe un hyperaldostéronisme primaire ou secondaire. Ils n'agissent qu'avec un retard de 3 à 5 jours. Ils exigent une surveillance étroite de la kaliémie (risque d'hyperkaliémie). Contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale.

Indications

1. Déplétion hydrosodée (syndrome néphrotique, syndrome néphritique, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, insuffisance hépatocellulaire) et hypertension artérielle.

2. Cas particuliers : glaucome, dyskaliémies avec neuropathie (acétazolamide), traitement palliatif de l'hyperaldostéronisme primaire (spironolactone), hypercalciurie idiopathique (thiazidiques).

La surveillance clinique et ionique plasmatique doit être effectuée régulièrement chez tout patient, surtout les personnes âgées et insuffisantes rénales.

Posologie et effets indésirables

Voir Acétazolamide, Furosémide, Spironolactone. Intoxication : voir tableau 191, p. 1269.

DOBUTAMINE

Liste I.

Catécholamine de synthèse, stimulant les récepteurs bêta-adrénergiques cardiaques et vasculaires. Ne possède pas, même à dose élevée, d'effet alpha. L'augmentation du débit cardiaque résulte d'une augmentation du volume d'éjection systolique, de la fréquence cardiaque ainsi que d'une diminution des résistances capillaires systémiques et pulmonaires. Elle n'exerce pas d'action sur la circulation rénale. Nombreuses présentations injectables IV à 2, 4 et 12,5 mg/ml.

Indications

1. États de choc cardiogénique, après remplissage vasculaire pour optimiser la précharge.

2. Exploration par échocardiographie de la maladie coronaire et du rétrécissement aortique orificiel à bas débit cardiaque.

Posologie

1. Dans les états de choc : perfusion IV continue de 2,5 à 10 µg/kg/min, en cure n'excédant pas 7 à 10 jours, avec diminution très progressive de la posologie.

2. En cas d'exploration fonctionnelle : 1 à 4 paliers de 10 µg/kg/min pendant 2 minutes, jusqu'à l'obtention de l'effet clinique et échocardiographique recherché.

Contre-indications

Cardiomyopathie obstructive. Les arythmies sévères sont aggravées par le traitement.

Effets indésirables

Tachycardie sinusale supérieure à 120/min, tachycardie ventriculaire ; hypotension, notamment en cas d'hypovolémie. Ischémie myocardique chez le coronarien.

DONÉPÉZIL

Liste I.

Anticholinestérasique. Spécialité : Aricept, comprimés à 5 mg et 10 mg.

Indication

Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer : réduit ou ralentit la progression de certains troubles cognitifs et manifestations de dépendance.

Posologie

Dose initiale : 5 mg le soir. Après un mois, évaluer la tolérance et augmenter à 10 mg en une prise le soir.

Contre-indication

Insuffisance hépatique sévère. Cardiopathies et troubles de la conduction cardiaque.

Effets indésirables

Diarrhée, lipothymies, anorexie. Troubles de conduction auriculo-ventriculaire. Risque de syndromes cholinergiques (voir tableau 195, p. 1319) en cas d'intoxication aiguë.

L-DOPA

Liste I.

Syn : lévodopa. Précurseur de la dopamine, normalement libérée dans le striatum par les neurones de la voie nigro-striée, atteinte dans la maladie de Parkinson. La L-Dopa n'est utilisée qu'en association avec un inhibiteur de la décarboxylase afin de privilégier les effets centraux et de réduire les effets périphériques de la dopamine, indésirables dans cette indication : le bensérazide dans le Modopar 250, 125 et 62,5, 125 LP ; la carbidopa dans le Sinemet 250 et 100, à libération immédiate ou prolongée ; le Stalevo est une association de Modopar et d'entacapone, inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) qui vise à prolonger l'action du médicament.

Indications

Maladie de Parkinson idiopathique. Autres syndromes parkinsoniens dégénératifs dopa-sensibles.

Posologie

Doit être adaptée à chaque cas : commencer par une dose faible de l'ordre de 125 mg de Modopar ou 100 mg de Sinemet et augmenter progressivement par paliers de 3 à 7 jours, jusqu'à l'obtention de l'effet désiré. En cas de fluctuations motrices ou même d'embêlée, on peut utiliser les formes à libération prolongée ou le Stalevo.

Effets secondaires

1. Centraux : l'apparition de mouvements anormaux (dyskinésies) est un signe de surdosage. Après plusieurs années de traitement, des fluctuations motrices surviennent inévitablement. Elles sont favorisées par

la L-Dopa et il est recommandé d'utiliser plutôt les agonistes dopaminergiques en première intention avant l'âge de 60 ans pour retarder leur survenue. Les autres effets centraux sont les hallucinations visuelles.

2. Périphériques : nausées, vomissements, hypotension orthostatique, troubles du rythme ventriculaire. La L-Dopa peut être associée aux autres traitements de la maladie de Parkinson et en particulier aux anticholinergiques, à l'amantadine (Mantadix), aux inhibiteurs de la COMT (entacapone, tolcapone) et aux agonistes dopaminergiques.

Contre-indications

Mélanome. Troubles psychiques sévères. Glaucome à angle fermé. Ne pas associer à la pyridoxine.

DOPAMINE

Liste I.

Dihydroxyphényléthylamine. Neurotransmetteur précurseur de la noradrénaline. Les effets sont fonction du débit de la perfusion. Administrée par voie IV, elle augmente le débit sanguin rénal et inhibe la réabsorption tubulaire proximale de sodium, ce qui augmente l'excrétion sodée et la diurèse. L'effet vasoconstricteur artériel et veineux, responsable d'une augmentation de la pression artérielle et atténuant celui sur les flux sanguins rénal et mésentérique, n'apparaît qu'à des doses supérieures à 5 à 7 µg/kg/min. Plusieurs présentations en solution pour injection IV à 5, 10, et 40 mg/ml. Instable en milieu alcalin.

Indications

Phase initiale du choc septique.

Posologie

Perfusion continue, sur une voie veineuse centrale, 3 à 15 µg/kg/min.

Contre-indications

Phéochromocytome, fibrillation ventriculaire, hyperexcitabilité ventriculaire. Risque d'hypertension artérielle sévère chez les patients traités par les inhibiteurs de la monoamine oxydase.

Incidents

Nausées, vomissements, extrasystoles, syndrome de Raynaud, douleur angineuse, majoration d'une hypertension artérielle pulmonaire et aggravation d'un shunt intrapulmonaire, vasoconstriction périphérique et hypertension artérielle en cas de surdosage.

DRAINAGE PLEURAL

Procédé permettant l'évacuation de liquide ou de gaz des espaces pleuraux par l'intermédiaire d'un drain afin de rétablir une pression négative dans l'espace pleural.

Technique

Après une anesthésie locale, très courte incision, de 1 à 2 cm, de tous les plans pariétaux (cutanés et musculaires), dans le 2^e espace intercostal, sur la ligne médio-claviculaire. Mise en place par cette incision d'un drain de Monaldi. Fixer le drain à la peau à l'aide d'un fil. Relier le drain pleural à un système d'aspiration contrôlée, avec interposition dans le circuit d'un ou de deux bouches, visant à recueillir le liquide pleural et à servir de soupape antireflux.

Indications

La mise en place d'un drainage pleural est nécessaire dans deux cas :

1. Un épanchement aérien (pneumothorax) avec fistule persistante nécessitant donc une aspiration continue.
2. Un épanchement liquidien purulent ou sanglant.

Accidents

Pneumothorax en cas d'insuffisance d'étanchéité. Accident hémorragique, en particulier quand les patients sont soumis à un traitement anticoagulant (contre-indication classique). Traumatisme du parenchyme pulmonaire avec hémorragie, aggravation d'une fistule.

DROPÉRIDOL

Liste I.

Neuroleptique du groupe des butyrophénones proches de l'halopéridol (voir ce mot). Particulièrement adapté aux états d'agitation psychomotrice, par son action rapide et sédatrice, et comme neuroleptanalgésique de courte durée. Spécialité : Droleptan, en ampoules injectables à 2,5 mg/ml et 5 mg/2 ml.

Indications

Pré-délirium, délires hallucinatoires, accès maniaques, éthylisme aigu, agitation des psychoses chroniques, vomissements.

Posologie

En psychiatrie : 50 à 200 mg/j.

Prémédication anesthésiologique, anti-émétique : 10 à 20 mg.

Effets secondaires

Hypotension orthostatique, hypertonie extrapyramidale.

EDTA

Liste II.

Syn : acide édétique, acide éthylène-diamine-tétra-acétique (versène ou EDTA). Ses sels sont utilisés pour leurs propriétés chélatrices, fixant in vivo certains métaux toxiques et le cyanure, sans entraîner de troubles métaboliques.

Les principaux versénates utilisés en thérapeutique sont :

- a) le sel calco-disodique (calcitétracémate), qui chélate les métaux lourds. Spécialité : Calcium édétate de sodium Serb en ampoules de 10 ml à 0,50 g ;
- b) le sel dicobaltique, qui chélate les cyanures. Spécialité : Kélocyanor, en solution injectable à 1,5 % (300 mg/ampoule).

Indications et posologie

1. Intoxications par le plomb (saturnisme), le cuivre, le cadmium, le cobalt, le zinc (Calcium édétate de sodium Serb) : perfusion IV lente d'une à deux ampoules diluées dans 250 à 500 ml de sérum physiologique ou de glucosés isotoniques, par séries de 5 jours espacées d'une semaine.

2. Intoxication par les cyanures (Kélocyanor) : injection IV rapide d'une ampoule de 300 mg suivie de l'injection de 50 ml de glucosé hypertonique, à renouveler une fois si besoin.

Effets secondaires

Le tétracémate dicobaltique est le plus puissant des antidotes du cyanure, mais son utilisation est très fréquemment associée à des effets

indésirables potentiellement sévères, plus fréquents chez les sujets non intoxiqués par le cyanure : rash cutané, œdème de Quincke.

ÉFLORNITHINE

Anti-protozoaires actif sur *Trypanosoma brucei gambiense*, agent de la maladie du sommeil. Spécialité : Ornidyl, solution injectable à 20 g pour 100 ml, réservée à l'usage hospitalier en France.

Indication

Trypanosomiase humaine africaine de l'ouest, en phase neurologique.

Posologie

Administré à la posologie de 100 mg/kg toutes les 6 heures par perfusion IV de 45 minutes au moins, pendant 14 jours. Un suivi prolongé (24 mois) est souhaitable pour dépister une rechute.

Effets indésirables

Anémie, leucopénie, thrombocytopénie sont souvent observées et imposent un contrôle régulier pendant le traitement.

ÉLECTROCONVULSOTHÉRAPIE

Syn : électrochoc, sismothérapie. Figure parmi les traitements classiques de la dépression. Les techniques modernes avec anesthésie brève et curarisation en font une méthode aujourd'hui particulièrement sûre et de grande innocuité.

Principe

Consiste à provoquer sous anesthésie générale de courte durée et curarisation (électronarcose) une crise convulsive généralisée par le passage d'un courant électrique à travers les deux hémisphères cérébraux, voire l'hémisphère mineur seulement (c'est-à-dire l'hémisphère droit chez un droitier et gauche chez un gaucher) afin de réduire les troubles mnésiques.

On pratique le plus souvent 8 à 12 séances à raison de 2 à 3 par semaine, et les médicaments antérieurement prescrits sont très réduites ou supprimées. Pour être efficace, la crise convulsive (attestée par l'électroencéphalogramme) doit durer au moins 15 à 20 secondes.

Indications

Dépressions graves : mélancolie anxieuse, stuporeuse ou délirante, intensité de la douleur morale ou angoisse faisant craindre le suicide, intensité du retentissement général de l'accès (refus d'alimentation, amaigrissement, déshydratation), dépressions résistantes. Certains patients ne répondant pas aux traitements médicamenteux, peuvent bénéficier, après la cure de l'épisode dépressif, d'une sismothérapie dite d'entretien (séance tous les mois ou deux mois).

Contre-indications

Hypertension artérielle, cardiopathies compensées, rétinopathies.

Incidents et accidents

Risque cardiovasculaire chez des sujets âgés d'où nécessité d'une surveillance clinique et électrique et d'un matériel de réanimation. Séquelles dysmnésiques assez fréquentes, un syndrome confusionnel doit faire ralentir le rythme des électrochocs. Virage maniaque de

l'humeur nécessitant l'arrêt de la sismothérapie, la prescription de neuroleptiques sédatifs. Fractures ou les luxations sont devenues exceptionnelles depuis la curarisation.

ÉLÉMENTS RADIOACTIFS

Liste I.

Les éléments radioactifs se désintègrent constamment en émettant des rayonnements bêta, gamma et, pour certains, alpha. Les isotopes artificiels émettent seulement un rayonnement bêta⁻ ou bêta⁺ et gamma.

1. *Particules alpha*. Lourdes, chargées de deux neutrons et de deux protons et identiques au noyau de l'atome d'hélium, facilement arrêtées par l'air et les diverses substances. Ces rayons ont un trajet moyen de l'ordre de quelques millimètres dans les tissus et on leur attribue le maximum de l'effet thérapeutique. La manipulation des éléments radioactifs est dangereuse et exige des précautions spéciales.

2. *Particules bêta*. Très rapides, pénètrent de plusieurs millimètres dans les tissus ; selon leur charge, on distingue les particules bêta⁻ (électrons) et bêta⁺ (positons). Lorsque ces deux types de particules se percutent, elles fusionnent, ce qui a pour conséquence la neutralisation de leurs charges et de leur masse, avec création d'un rayonnement photonique de 1,02 MeV. C'est sur ce principe que fonctionnent les caméras dites à positons (voir p. 1676).

3. *Rayons gamma*. Ondes électromagnétiques très courtes, analogues aux rayons X et aux rayons lumineux, très pénétrants. Ces rayonnements délivrent une dose beaucoup plus faible aux tissus mais peuvent être détectés à l'extérieur de l'organisme grâce à des détecteurs (cristaux et électronique de photo-multiplication et de comptage associée).

La vitesse de désintégration, variable pour chaque élément, est exprimée par la période : durée de désintégration de la moitié des atomes de l'élément considéré.

L'unité de radioactivité est le Curie (Ci), qui correspond à l'activité d'un corps se désintégrant au rythme de $3,71 \times 10^{10}$ atomes/s. Cela correspond historiquement à la radioactivité d'un gramme de radium en équilibre radioactif avec ses descendants. On utilise plus couramment le millicurie (en curiethérapie) et le microcurie (en diagnostic isotopique).

Voir Curiothérapie, Cobalt radio-actif, Iode, Or et Phosphore radioactif, et les méthodes de diagnostic isotopiques en 3^e partie.

EMBOLISATION

Technique consistant à injecter dans une artère (le plus souvent au cours d'une artériographie sélective) du matériel de nature diverse (muscle, Spongél ou billes de plastique) afin de l'obstruer.

Technique

Après cathétérisme sélectif ou « super-sélectif » d'un vaisseau ou territoire vasculaire pathologique, celui-ci est exclu par embolisation de particules de Spongél imprégnées ou non de substances médicamenteuses.

Indications

Tumeurs et les malformations vasculaires, en particulier intramédullaires. Des résultats parfois brillants sont obtenus par embolisation des artères bronchiques en cas d'hémoptysie grave, des vaisseaux du tube digestif (maladie de Rendu-Osler), de la loge prostatique après chirurgie compliquée de saignement important.

Cette technique est utilisable dans de nombreuses autres indications, en particulier d'embolisation de lésions tumorales à l'aide de particules chargées d'agents chimiothérapiques (chimio-embolisation) : carcinomes hépatocellulaires inopérables, etc.

ENDOSCOPIE INTERVENTIONNELLE

De nombreux actes thérapeutiques sont possibles par l'intermédiaire d'endoscopes : sphinctérotomie, ablation de calculs du cholédoque ou du canal de Wirsung, pose de prothèses biliaires, pancréatiques, œsophagiennes, gastriques, duodéno-jéjunales, coliques, exérèse (polypectomie, mucosectomie) d'adénomes et autres tumeurs bénignes, surtout coliques. Destruction (laser, coagulation avec plasma d'argon, photothérapie dynamique) curative ou palliative de lésions néoplasiques ou de lésions vasculaires, sclérose ou ligature des varices œsocardiales et gastriques et des ectasies vasculaires antrales, hémostase d'ulcères hémorragiques, ablation de corps étrangers, kystogastrostomie et gastrojéjunostomie pancréatique.

Ces gestes nécessitent des locaux, un appareillage et une compétence particuliers.

ENTACAPONE

Liste I.

Médicament inhibiteur spécifique et réversible de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), agissant principalement au niveau périphérique et destiné à prolonger l'action de la L-Dopa. Spécialités : Comtan, en comprimés à 200 mg ; Stalevo, association avec le Modopar.

Indication

Maladie de Parkinson, uniquement en association à la L-Dopa, en cas de fluctuations motrices, mais aussi en première intention.

Posologie

Un comprimé (200 mg) avec chaque dose de L-Dopa/inhibiteur de la dopadécarboxylase. La dose maximale recommandée est de 10 comprimés par jour. L'entacapone augmente les effets de la L-Dopa et nécessite un ajustement thérapeutique pour réduire les effets indésirables dopaminergiques de la L-Dopa, comme les dyskinésies, les nausées, les vomissements et les hallucinations.

Si le traitement par l'entacapone est arrêté, il est nécessaire d'ajuster la posologie des autres traitements antiparkinsoniens, particulièrement la L-Dopa, afin d'obtenir un contrôle suffisant des symptômes parkinsoniens.

Contre-indications

Insuffisance hépatique, phéochromocytome (risque de survenue de crises hypertensives). Association à des inhibiteurs non sélectifs des monoamines oxydases (IMAO A et IMAO B), sauf avec la sélégiline (IMAO B sélectif), mais la dose quotidienne de sélégiline ne doit pas dépasser 10 mg. Une grande prudence est recommandée en cas d'administration simultanée de médicaments adrénergiques ou métabolisés par la voie de la COMT : adrénaline, dobutamine, dopamine, isoprénaline, méthildopa, noradrénaline, morphine (voir ces mots).

Effets indésirables

Nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation et diarrhée. Malabsorption du fer. Coloration brun-rouge des urines (sans conséquence).

Liés à l'augmentation de l'activité dopaminergique de la L-Dopa, ils se produisent le plus souvent en début de traitement : la réduction de la posologie de la L-Dopa permet d'en diminuer la sévérité et la fréquence.

ÉOSINE

Dérivé tétrabromé de la fluorescéine. Poudre rouge, soluble dans l'eau et l'alcool. L'éthyléosine, très voisin de préparation, est soluble dans l'alcool seul.

Colorant topique utilisé en dermatologie (psoriasis, dermo-épidermites...), en solutions aqueuses ou alcooliques à 1 ou 2 %.

ÉPHÉDRINE

Liste II.

Phényl 1-1-méthylamino-2-propanol. Principe actif de diverses variétés d'*Ephedra*. Sympathomimétique « imparfait ». Présentations injectables IV à 30 mg/ampoule et association avec des antiseptiques locaux comme décongestionnant et en collyre (voir p. 104).

Indication

Hypotension au cours de l'anesthésie générale et de l'anesthésie locorégionale rachidienne ou péridurale.

Posologie

3 à 6 mg par injection IV stricte, à renouveler toutes les 5 à 10 minutes. Ne pas dépasser 150 mg/24 heures.

EPTIFIBATIDE

Liste I.

Antiagrégant plaquettaire. Bloque (anti-GPIIb/IIIa) le récepteur du fibrinogène de la membrane plaquettaire provoquant une puissante inhibition de l'aggrégation plaquettaire. Spécialité : Integrilin, solution injectable IV à 0,75 et 2 mg/ml.

Indications

Angioplastie coronaire à risque en association à l'acide acétylsalicylique et à l'héparine. Proposé dans les syndromes coronaires aigus, avec ou sans infarctus.

Posologie

Bolus IV de 180 µg/kg, suivi d'une perfusion de 2 µg/kg/min pendant 24 à 72 heures maximum.

Contre-indications

Antécédent d'accident vasculaire cérébral. Traumatisme crânien et chirurgie majeure récents. Hypertension artérielle sévère non contrôlée. Défauts constitutionnels ou acquis de l'hémostase.

Effets indésirables

Hémorragies mineures et majeures par thrombopénie nécessitant une surveillance toutes les 6 heures de la numération plaquettaire et la transfusion de plaquettes si numération plaquettaire inférieure à 50 000/mm³.

ÉRYTHROPOÏÉTINE

Hormone dont le rôle physiologique est de stimuler la croissance et la maturation des précurseurs érythropoïétiques (principalement CFU-E, *colony forming unit erythroblastic*, voir p. 1605). Origine rénale, mais lieu de synthèse cellulaire précis encore débattu (probablement les cellules endothéliales des capillaires péritubulaires). L'érythropoïétine à usage thérapeutique est obtenue par recombinaison génétique : le gène humain isolé est « cloné » dans des cellules de mammifères qui produisent in vitro une érythropoïétine ayant tous les caractères biochimiques et physiologiques de l'hormone.

Spécialités : époïétine alpha (Eprex, Binocrit, solutions injectables à de 1 000 à 10 000 UI) et forme retard pégylée (Aranesp, formulations de 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 et 500 µg) ; époïétine bêta (Néorecormon, formulations injectables de 500 à 50 000 UI) et forme retard pégylée (Mircera, ampoules à 30, 50, 75, 100, 120, 150, 200, 250 et 300 µg).

Indications et posologie

1. Anémie de l'insuffisance rénale chronique, en pré-dialyse ou dialysée. L'objectif du traitement est d'atteindre et de maintenir le taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl. Posologie initiale habituellement de 40 à 50 UI/kg SC ou IV 3 fois par semaine (formes non pégylées) ou 0,45 µg/kg par semaine (formes pégylées). Après obtention d'une réponse, dose d'entretien variable, généralement réduite de moitié, ou par espacement des injections.

2. Prévention de l'anémie chez les patients traités par chimiothérapie pour une affection non myéloïde : 450 UI SC par semaine en une ou plusieurs doses (formes non pégylées) ou 6,75 µg/kg/semaine (formes pégylées).

3. Réduction des besoins transfusionnels en vue d'une intervention de chirurgie orthopédique majeure programmée : 600 UI/kg SC par semaine à trois reprises avant intervention ou 300 UI/kg/j SC pendant 10 jours consécutifs.

4. Collection d'unités de sang en vue d'une transfusion autologue programmée : 600 UI/kg IV, 2 fois par semaine, en 2 injections avant et pendant la période de collection du sang.

5. Anémie de la prématurité : 250 UI/kg SC, 3 fois par semaine, pendant 4 à 6 semaines.

Quelle que soit l'indication, s'assurer de la disponibilité d'une réserve en fer suffisante (ferritine \geq 100 µg/L), nécessaire pour une production érythropoïétique efficace.

Contre-indications

Anémies par carence martiale, en acide folique, en vitamine B₁₂ ou d'une manière générale accessibles à une thérapeutique spécifique.

Effets indésirables

Risque de thrombose si l'hématocrite atteint ou dépasse 48 %. Augmentation de la pression artérielle. Douleur et érythème au point d'injection. Érythroblastopénie sévère et durable dans de très rares cas, par développement d'anticorps anti-érythropoïétine neutralisant l'érythropoïétine exogène et endogène (ces cas sont surtout, mais non exclusivement, associés avec l'administration par voie sous-cutanée).

ÉTHAMBUTOL

Liste I.

Puissant agent tuberculostatique, actif par voie buccale. Seul le dérivé dextrogyre, moins toxique, doit être utilisé. Spécialités (chlorhydrate) : Dexambutol, en dragées à 250 et 500 mg, Dexambutol-INH, association avec l'isoniazide (éthambutol 400 mg et INH 150 mg) ; Myambutol en comprimés à 100 et 400 mg, Myambutol-INH, en association avec l'isoniazide (éthambutol 400 mg, INH 150 mg).

Indication

Tuberculose, en association avec d'autres antituberculeux majeurs (isoniazide, rifampicine).

Posologie

20 mg/kg/j. Réduire en cas d'insuffisance rénale (voir tableau 96, p. 385).

Contre-indications

Insuffisance rénale. Premiers mois de la grossesse.

Précautions à prendre chez le diabétique et l'alcoolique en raison des risques neurologiques. Voir Médicaments et allaitement (p. 396).

Effets secondaires

Névrite optique rétrobulbaire fréquente aux fortes doses ; un examen ophtalmologique mensuel (campimétrie, étude de la vision des couleurs) est recommandé.

ÉTHOSUXIMIDE

Liste II.

Alpha-éthyl-alpha-méthyl-succinimide. Anticonvulsivant. Spécialité : Zarontin, en sirop à 250 mg/cuillère à café.

Indication

Petit mal. L'éthosuximide est inefficace dans le grand mal.

Posologie

20 mg/kg/j (adultes) à 30 mg/kg/j (enfants), répartis en 2 prises, en commençant par une dose quotidienne de 250 mg et en augmentant progressivement.

Effets indésirables

Nausées, vertiges, céphalées. Pancytopénie (surveiller régulièrement l'hémogramme). Test de Coombs positif. Lupus induit. Syndrome de Stevens-Johnson.

Intoxication

Dose létale : 5 g. Pas d'antidote spécifique. Mesures symptomatiques (demi-vie du médicament de 30 à 60 heures).

Voir Taux thérapeutiques sanguins des médicaments, p. 373.

ÉTHYLMORPHINE

Syn : codéthyline. Antitussif opiacé. Spécialité : Tussipax, associant à parties égales de la codéine et de l'éthylmorphine, en comprimés (10 mg), sirop (3 mg par cuillère-mesure), solution hydroalcoolique buvable (0,1 mg/goutte).

Indication

Sédatif de la toux.

Posologie

1. En sirop, 0,02 g à 0,05 g ; chez l'enfant, 1 à 2 mg par année d'âge (ne pas utiliser au-dessous de 30 mois).

2. Comprimés ou solution buvable : 0,6 mg/kg/j (à partir de 12 ans), 60 mg chez l'adulte.

ÉTOMIDATE

Liste I.

Anesthésique, analogue de la métopirone (inhibiteur de l'activité de la 11-bêta-hydroxylase, enzyme essentielle à la synthèse du cortisol). Spécialité : Hypnomidate, en solution diluée à 2 mg/ml, contenant 35 % de propylène glycol.

Indication

Induction de l'anesthésie générale particulièrement en cas de fragilité cardiovasculaire (avantage essentiel lié à une meilleure tolérance hémodynamique comparée au thiopental et au propofol).

Posologie

Dose d'induction : 0,2 à 0,4 mg/kg.

Contre-indications

Insuffisance surrénalienne, administration répétée.

Effets indésirables

Douleur et irritation veineuse à l'injection d'étomidate (liées au polyéthylène glycol). Mouvements myocloniques à l'induction et nausées au moment du réveil, en cas d'administration répétée ou continue. Insuffisance cortico-surrénalienne.

ÉTOPOSIDE

Liste I.

N-déméthyl-épipodophyllotoxine-éthylidène-glucoside, VP16-213. Dérivé semi-synthétique de *Popophyllum pelatum*. Inhibiteur de topo-isomérase II. Demi-vie plasmatique de 12 heures, élimination urinaire. Spécialités : par *voie orale*, Celltop (capsules 25, 50 et 100 mg) et Vépéside (capsules à 50 mg) ; par *voie IV stricte*, Celltop, Étopophos, Étoposide et Vépéside, en ampoules à 20 mg/ml en flacons de 5 et 10 ml.

Indications

Choriocarcinomes placentaires, cancers bronchiques non à petites cellules, cancer du sein, tumeurs embryonnaires du testicule (polychimiothérapies). Conditionnement des autogreffes de cellules-souches hématopoïétiques. Leucémies monocytaires chroniques (monothérapie).

Posologie

1. En association (polychimiothérapies) : 50 à 150 mg/m²/j, 1 à 3 jours de suite, 1 fois par mois.

2. Conditionnement des autogreffes de cellules-souches hématopoïétiques : 40 à 60 mg/kg avant une irradiation corporelle totale (dose unique) ou 300 à 400 mg/m², trois jours de suite dans les jours précédant la greffe dans les conditionnements non radiothérapiques.

3. En monothérapie : 80 à 250 mg/m²/j par voie orale en cures de 3 à 5 jours, 1 fois par mois.

Effets indésirables

Toxicité muqueuse et hématologique. À doses fortes ou prolongées, risque de leucémies chimio-induites. Interférence avec phénytoïne (perte d'efficacité de l'étoposide).

EUCALYPTUS

Syn : cinéole. S'emploie sous forme d'essence dont le principe le plus important est un anhydride de la terpine, l'eucalyptol, liquide peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, l'huile (1 g d'eucalyptol = 53 gouttes). Formes spécialisées : Calyptol Inhalant, ampoules pour inhalations et fumigations, Eucalyptine Le Brun, sirop. Utilisé comme antiseptique bronchopulmonaire.

EXÉNATIDE

Analogue du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1). Le GLP-1 stimule la sécrétion de l'insuline de façon glucose-dépendante, diminue la sécrétion de glucagon, ralentit la vidange gastrique et diminue l'appétit. Diminue la glycémie post-prandiale, améliore l'HbA1c entre 0,7 et 1,5 point tout en favorisant une perte de poids de 3 à 5 kg. Spécialité : Byetta, solution injectable pour stylo injecteur à 5 et 10 µg/dose.

Indication

Traitement du diabète de type 2 en association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.

Posologie

Deux injections par jour.

Effets indésirables

Nausées, voire des vomissements.

EXPECTORANTS

On distingue plusieurs types d'agents :

1. Les agents fluidifiants utilisés en aérosols ou per os pour réduire la viscosité des sécrétions bronchiques et améliorer la fonction mucociliaire. Les substances réductrices du type N-acétylcystéine (voir ce mot) détruisent les ponts disulfures des glycoprotéines du mucus. Elles sont parfois associées à des protéases pancréatiques qui peuvent entraîner des lésions des tissus bronchiques et alvéolaires et induire des réactions d'hypersensibilité (Mucothiol).

Les solutions hypertoniques de sodium et de sulfonates détruisent les liaisons ioniques et les ponts disulfures (Mucofluid). L'association de benzoate et d'iode de potassium active les protéases présentes dans l'expectoration. Ces produits entrent dans la composition de nombreuses spécialités en sirop, aérosols ou insufflations locales. Les substances antifibrillaires par substitution se fixent sur les mucines (Mucitux).

2. Les agents mucorégulateurs, dérivant de la cystéine (Rhinathiol, Muciclar, Bronchokod), en augmentant la synthèse et la sécrétion des sialomucines (activation de la sialyl-transférase) diminuent la viscosité des sécrétions bronchiques.

3. La bromhexine (Bisolvon) agirait en favorisant la sécrétion d'enzymes détruisant les glycoprotéines. Elle augmenterait aussi la clearance mucociliaire.

Effets indésirables

La plupart de ces agents peuvent agir au niveau des muqueuses digestives, entraînant parfois une mauvaise tolérance (gastralgies, nausées, diarrhée). Ils sont contre-indiqués en cas d'ulcère ou de gastrite.

EXSANGUINO-TRANSFUSION

Traitement consistant à pratiquer en même temps une saignée et une transfusion abondantes dans l'intention de substituer du sang normal à une grande partie du sang du sujet malade. Ne peut constituer qu'une méthode d'exception, sauf dans les maladies hémolytiques du nouveau-né qui constituent une indication majeure.

I. CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

L'abord vasculaire est assuré par un cathéter unique introduit dans la veine ou même l'artère ombilicale, ou à défaut dans une veine profonde, jugulaire interne notamment. Le cathéter est raccordé à une seringue munie d'un robinet à quatre voies. On retire et injecte alternativement 10 ml de sang jusqu'à une valeur de deux à trois masses sanguines (masse sanguine du nouveau-né : 70 ml/kg).

Indication

Maladie hémolytique du nouveau-né (actuellement rarissime).

II. CHEZ LE FŒTUS

Sous contrôle échographique, l'abord vasculaire fœtal permet un prélèvement initial pour évaluation en microméthode de l'anémie fœtale, une curarisation fœtale. L'exsanguinotransfusion, selon la même technique que pour le nouveau-né, permet de corriger l'anémie et d'attendre la maturité pulmonaire fœtale.

Indication

Immunisation materno-fœtale sévère.

III. CHEZ L'ADULTE

La saignée et l'injection sont faites simultanément, l'une à un bras, l'autre à l'autre bras, de manière à ce que la masse sanguine du sujet reste de volume inchangé. La saignée est généralement pratiquée avec 500 ml de retard par rapport à la transfusion.

Indications

Exceptionnelles : babésiose, hémolyse aiguë intravasculaire (septicémie à *B. perfringens*), intoxication par l'aniline, les chlorates, l'hydrogène arsénié, les nitrobenzènes. Pour la préparation des drépanocytaires à l'anesthésie générale, on utilise une technique de « mini-exsanguino-transfusion ».

EXTRACTIONS DENTAIRES

Se pratiquent habituellement sous anesthésie locale. L'antibiothérapie « de couverture » n'est licite que pour des extractions compliquées (alvéolectomies, dents incluses) ou chez des patients à risque (valvulopathies cardiaques, immunodéprimés).

Complications

S'assurer dans tous les cas des prises médicamenteuses qui ont précédé l'intervention. Elles expliquent souvent les problèmes post-opératoires.

1. Les suites d'extraction dentaire, même simples, sont toujours un peu douloureuses et peuvent nécessiter des antalgiques mineurs (paracétamol).

2. L'hémorragie dentaire immédiate est de brève durée ; elle peut être abondante et prolongée en cas d'anomalie d'hémostase, la plus fréquente étant un traitement anticoagulant mal contrôlé. Les causes plus rares sont l'hémophilie, la maladie de Willebrand, les thrombopénies. Ces affections requièrent des techniques spéciales d'hémostase locale et quelquefois des traitements substitutifs adaptés.

Des hémorragies retardées sont souvent observées indépendamment de toute cause générale, par fracture du rebord alvéolaire ou l'oubli d'un fragment radiculaire : la révision alvéolaire est nécessaire avant d'assurer l'hémostase par méchage, par pansement alvéolaire

hémostatique (éponges résorbables Pangen, Surgicel), ou en faisant mordre sur un tampon de compresses sèches.

3. Ostéite alvéolaire (ischémie osseuse par réaction excessive à l'agent vasoconstricteur de l'anesthésique) : douleurs violentes, la plaie alvéolaire est sèche et atone. Elle se comble en une quinzaine de jours en l'absence de surinfection.

4. Alvéolite purulente (surinfection de l'alvéole) : la douleur est retardée de quelques jours. La plaie est congestive, comblée de bourgeons. La cicatrisation nécessite plusieurs semaines. Le traitement consiste à glisser dans l'alvéole un pansement analgésique à renouveler tous les deux ou trois jours.

5. Une communication bucco-sinusienne peut compliquer l'extraction des prémolaires et molaires supérieures. Elle entraîne un passage des liquides ingérés vers le nez ou de l'air expiré, narines fermées, vers la bouche. Le traitement est chirurgical (plastie de fermeture) pour les communications bucco-sinusiennes minimes ou prothétique pour les pertes de substance plus vastes (plaque obturatrice).

EXTRAITS PANCRÉATIQUES

Opothérapie pancréatique exocrine. Activité amylolytique, lipolytique et protéolytique. Spécialités : Eurobiol, poudre à 12 500 UI/dose et gélules à 25 000 UI ; Créon 12 000 UI et 25 000 UI, en gélules.

Indication

Insuffisance pancréatique exocrine sévère, avec malabsorption.

Posologie

2 à 3 gélules (adultes) ou une cuillère-dose de granules avant et pendant chacun des trois repas. La prescription simultanée d'un antisécrétoire gastrique peut être nécessaire.

Complications

Colites lors de prescriptions massives dans la mucoviscidose.

ÉZÉTİMIBE

Liste I.

Hypolipémiant. Inhibe l'absorption intestinale du cholestérol et celle des phytostérols. Spécialité : Ezetrol, comprimés à 10 mg ; Inegy, associé à une statine, en comprimé associant 10 mg d'ézétimibe et 20 ou 40 mg de simvastatine.

Indications

Sistotérolémie homozygote, en monothérapie, en association au régime alimentaire.

Hypercholestérolémie primaire, en monothérapie, si le traitement par statine est inapproprié ou mal toléré, en association à une statine en cas d'insuffisance d'efficacité de cette statine.

Posologie

10 mg/j.

Contre-indications

Grossesse, allaitement ou affection hépatique évolutive.

Effets indésirables

Myalgie, rhabdomyolyse, céphalées, douleurs abdominales et diarrhées.

FACTEUR VII PLASMATIQUE

Syn : proconvertine. Produit sanguin stable dérivé du plasma humain par fractionnement. Intervient dans la thromboplastinoformation exogène. Sa durée de vie physiologique in vivo est courte (300 min).

Spécialités : un concentré lyophilisé de proconvertine d'origine plasmatique humaine est disponible en flacons de 20 ml titrant 25 UI/ml (Facteur VII LFB) ; son coût est élevé. Le facteur VII est aussi présenté sous forme de facteur VII « activé » recombinant : eptacog (NovoSeven, poudre à reconstituer pour injection IV titrant 1-1,2-2-2,4-4,8 et 5 mg/flacon) et en association avec les autres facteurs du complexe prothrombinique (voir ce mot), sous forme « activée » (facteur VIIa) ou non (ex-PPSB).

Indications et posologie

1. Déficits constitutionnels homozygotes en facteur VII (Facteur VII LFB). Traitement des accidents hémorragiques, prévention et préparation aux interventions chirurgicales : 1 UI/kg augmente le taux plasmatique du facteur VII d'environ 2 %. Administration strictement intraveineuse ; débit maximal de 4 ml/min. Maintien d'un taux de facteur VII minimal de 30 % pendant la période de risque hémorragique : 30 à 40 UI/kg toutes les 6-8 heures.

2. Prophylaxie au long cours chez les sujets en déficit sévère : 20 à 30 UI/kg trois fois par semaine.

3. Hémophilies A et B avec inhibiteur (eptacog) : dose initiale de 90 µg/kg, à adapter en fonction des paramètres d'hémostase et à renouveler toutes les 3 heures.

Effets indésirables

Déclenchement d'un épisode thrombo-embolique. Risque infectieux : voir Facteurs de coagulation, p. 152.

FACTEUR VIII PLASMATIQUE

Le facteur VIII plasmatique est un complexe moléculaire associant deux protéines fonctionnellement bien distinctes : la fraction VIII coagulante et le facteur de Willbrand.

I. FRACTION VIII COAGULANTE

Syn : facteur antihémophilique A, fraction VIIIc. Intervient dans la thromboplastinoformation endogène. Est absente ou anormale chez l'hémophile A. Les progrès récents de la biologie moléculaire et de la génétique inverse ont permis de préciser sa structure polypeptidique, faite de 2 332 amino-acides (PM de 264 000 kDa) riche-ment glycosylés portant à 330 000 le poids moléculaire de la forme plasmatique, la structure du gène (186 000 paires de bases sur le chromosome X) et le lieu de synthèse principalement hépatocytaire. Le gène a été cloné et exprimé dans des lignées cellulaires en culture : la protéine recombinante est disponible pour l'usage thérapeutique (mais est d'un coût plus important que le facteur VIII issu du plasma).

Les présentations actuellement disponibles sont indiquées dans le tableau 40.

Tableau 40. — Concentrés de facteur VIII disponibles.

OBTENTION	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATIONS
Plasma	Factane, Octanate	Flacons 100 UI/ml (2,5, 5 et 10 ml)
Recombinante (Octicog)	Advate	Flacons 100 UI/ml (2,5, 5, 10, 15, 20 et 30 ml)
	Helixate, Kogenate, ReFacto	Flacons 100 UI/ml (2,5, 5, 10 et 20 ml)
	Recombinante	Flacons 100 UI/ml (2,5, 5 et 10 ml)

Indications

Traitement substitutif de l'hémophilie A.

Posologie

1. Une dose de 1 UI/kg augmente l'activité VIIIc plasmatique de 2 %. Administration strictement intraveineuse. Débit maximal de 4 ml/min.

a) Accidents hémorragiques peu sévères : 15 à 20 UI/kg (taux plasmatique utile : 20-30 %).

b) Hémorragies sévères ou préparation à une intervention chirurgicale : 40 à 60 UI/kg (taux plasmatiques utiles : 50 %).

2. L'injection d'une dose de l'ordre de 20 UI/kg toutes les 8 heures permet de maintenir un taux de facteur VIII de 30 à 50 % dans les périodes post-opératoires jusqu'à cicatrisation (10 jours pour la chirurgie des parties molles, 15 jours en chirurgie digestive ou neurochirurgie, trois semaines en chirurgie orthopédique). L'efficacité thérapeutique doit être contrôlée par le temps de céphaline activée et, au besoin, par le dosage du facteur VIII coagulant plasmatique.

3. Ces doses peuvent être dépassées en cas d'inhibiteur immunologique contre le facteur VIIIc (selon le titre de l'inhibiteur).

4. Traitement prophylactique : 15 à 30 UI/kg tous les 2 à 3 jours.

Effets indésirables

Chez 10 % des hémophiles A traités, apparition d'anticorps allo-immuns anti-facteur VIIIc. Rares cas de frissons hyperthermie.

Risques infectieux : voir Facteurs de coagulation, p. 152.

II. FRACTION VIII WILLEBRAND

Syn : facteur VIII de haut poids moléculaire, cofacteur de ristocétine, VWRcf, *VIII related antigen*, VIII rag. Protéine absente ou anormale dans la maladie de Willebrand. Ont été récemment précisés la structure monomérique (2 050 amino-acides, PM de 260 000 kDa), la structure du gène (3 000 nucléotides sur le chromosome 21), le lieu de synthèse, principalement les cellules endothéliales. La forme active dans le plasma est un complexe multimérique de cette molécule. Le facteur Willebrand a deux fonctions principales : il intervient dans l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium et assure la liaison et la stabilisation du facteur VIII coagulant dans le sang.

On dispose en thérapeutique de deux types de concentrés de facteur VIII d'origine plasmatique humaine : Wilstart (flacons contenant 1 000 UI de facteur Willebrand et 500 UI de facteur VIII coagulant) et Wilfactin (flacons contenant 1 000 UI de facteur Willebrand).

Indications

Prévention et traitement des hémorragies dans la maladie de Willebrand.

Posologie

Commencer par Wilstart, surtout dans les formes avec fraction VIII coagulante < 20 %, 40 à 60 UI/kg (exprimés en unités cofacteur de la Ristocétine). L'effet de cette substitution est complexe : amélioration de la fonction coagulante (raccourcissement du temps de céphaline activé), diminution plus ou moins nette du temps de saignement. Ces effets sont appréciables pendant 12 à 24 heures. Dans le cas où ils doivent être maintenus, soutien chirurgical par exemple, perfuser 20 à 40 UI/kg de facteur Willebrand seul (Wilfactin) toutes les 12 à 24 heures.

Effets indésirables

Voir Facteurs de coagulation, p. 152.

FACTEUR IX PLASMATIQUE

Syn : facteur antihémophilique B. Intervient dans la thromboplastinoformation endogène. Ce facteur est absent ou fonctionnellement anormal chez l'hémophile B. Sont actuellement connus sa structure polypeptidique comportant 415 acides aminés et son gène de 33 000 bases situé sur le chromosome X (organisation très proche de ceux des facteurs X, VII et de la protéine C). Le clonage sur cellules in vitro (CHO) permet aujourd'hui de disposer d'une protéine recombinante pour l'usage thérapeutique. Toutefois, le coût est plus élevé que les concentrés de facteur IX plasmatiques.

Les formes actuellement disponibles du facteur IX sont listées dans le tableau 41.

Tableau 41. — Facteur IX plasmatique.

OBTENTION	SPECIALITÉ	PRÉSENTATIONS
Plasma	Bétafact	Flacons 50 UI/ml (5, 10 et 20 ml)
	Mononine, Octafix	Flacons 50 UI/ml (10 et 20 ml)
Recombinante (nonacog)	BeneFix	Flacons 250, 500, 1 000 et 2 000 UI

Indications

Hémophilie B.

Posologie

1. L'injection de 1 UI/kg augmente l'activité IV plasmatique de 1 % en moyenne.

2. Le schéma est le même que pour l'hémophilie A (voir plus haut), mais le rythme de renouvellement est d'une transfusion toutes les 12 heures : 15 à 50 UI/kg selon la gravité de l'accident hémorragique.

3. Ces doses sont à augmenter en cas d'inhibiteur immunologique anti-facteur IX.

Effets indésirables

Apparition chez 10 % des hémophiles B traités d'un inhibiteur immunologique anti-facteur IX. Rares réactions de frissons, hyperthermie. Risque infectieux : voir Facteurs de coagulation, p. 152.

FACTEUR XI PLASMATIQUE

Syn : facteur Rosenthal, PTA. Produit sanguin stable dérivé du plasma humain par fractionnement. Spécialité : Hémoleven, en flacons de 10 ml contenant 1 000 UI de facteur XI.

Indication

Traitement substitutif des déficits constitutionnels en facteur XI.

Posologie

1. L'injection d'une dose d'1 UI/kg augmente la concentration du facteur XI de 2 % en moyenne.
2. Le schéma de traitement est similaire à celui de l'hémophilie (voir ci-dessus). Un renouvellement peut être réalisé tous les 2 à 3 jours si une protection prolongée est nécessaire.

Effets indésirables

Allo-immunisation anti-facteur XI exceptionnelle. Risque infectieux : voir Facteurs de coagulation, ci-dessous.

FACTEUR XIII PLASMATIQUE

Syn : facteur stabilisant de la fibrine, FSF. Protéine de coagulation intervenant dans la consolidation du caillot. Produit sanguin stable dérivé du plasma humain par fractionnement. Spécialité : Fibrogammin, préparation injectable à 250 et 1 250 UI (Pharmacies hospitalières, procédure d'autorisation temporaire d'utilisation nominative). Entre aussi dans la composition de colles biologiques (Bériplast, Tissucol).

Indication

Déficit en facteur XIII.

Posologie

1. 10 UI/kg/mois en prophylaxie.
2. 10 à 20 UI/kg en cas de saignement, à renouveler quotidiennement jusqu'à arrêt du saignement.
3. 35 UI/kg avant intervention chirurgicale à risque hémorragique, à répéter quotidiennement jusqu'à cicatrisation.

Effets indésirables

Réactions allergiques. Allo-immunisation anti-facteur XIII exceptionnelle. Risque infectieux : voir Facteurs de coagulation, ci-dessous.

FACTEURS DE COAGULATION

Voir Facteur VIII plasmatique, Facteur IX plasmatique, Facteur XI plasmatique, Facteur XIII plasmatique, Facteur VII plasmatique, Complexe prothrombinique, Fibrinogène, Plasma, Fractions coagulantes activées.

Les facteurs de coagulation, excepté les facteurs de la phase contact (le kininogène de haut poids moléculaire – ou facteur Fitzgerald, Williams ou Flaujeac – et la prékallikréine – ou facteur Fletcher) sont listés dans le tableau 42.

Effets indésirables

Les risques de transmission d'agents infectieux, inexistants avec les produits recombinants, sont actuellement virtuels avec les produits issus du fractionnement du plasma humain, limités par la sélection des donneurs (séronégatifs VIH, VHB et VHC), la recherche du génome VHC sur les collections de plasmas, les procédures d'extraction (solvant

détergent, nanofiltration), qui n'éliminent toutefois pas les virus non enveloppés (parvovirus B₁₉) ou les agents infectieux non conventionnels.

Tableau 42. — Facteurs de coagulation.

NOMENCLATURE	SYNTHÈSE	VITAMINE K (DÉPENDANCE)	DURÉE DE VIE (MOYENNE)	SUBSTITUTION*	TAUX UTILITÉ** (PLASMA)
I Fibrinogène	Hépatique	0	100 h	Fibrinogène (plasma)	1 g/l
II Prothrombine	Hépatique	+	80 h	PPSB (plasma)	30-40 %
V Pro-accélélerine	Hépatique	0	20 h	Plasma frais	20 %
VII Proconvertine	Hépatique	+	5 h	Proconvertine	10-20 %
VIII Facteur anti- hémophilique A	Hépatique en partie	0	10 h	Facteur VIII	30 %
IX Facteur anti- hémophilique B	Hépatique	+	18 h	Facteur IX	30 %
X Facteur Stuart	Hépatique	+	48 h	PPSB	20 %
XI Facteur Rosenthal (PTA)	Hépatique	0	60 h	Facteur XI (plasma)	5-25 %
XII Facteur Hageman	Foie, Système réticulo- endothélial	0	60 h	Non nécessaire	< 10 %
XIII FSF	Hépatique	0	150-200 h	Facteur XIII (plasma, I)	< 5 %

* Le produit de substitution le plus pur est cité en premier. Le plasma frais congelé est utilisable en cas de déficits complexes (voir plasma).

** Les taux utiles concernent les situations chirurgicales ou traumatologiques.

FSF : facteur stabilisant de la fibrine.

FACTEURS DE CROISSANCE HÉMATOPOÏÉTIQUES

Syn : *Colony stimulating factors*, CSF, *hematopoietic growth factors*.

Biomolécules polypeptidiques dont le rôle est de moduler la prolifération et la différenciation des progéniteurs hématopoïétiques in vitro (voir p. 1605) et in vivo. Les techniques de génie génétique ont permis d'en isoler les gènes, de les cloner et d'en obtenir l'expression intracellulaire sous forme d'ARN messagers et de protéines dites recombinantes, dont certaines sont disponibles pour l'usage thérapeutique (érythropoïétine, G-CSF, *stem cell factor*). D'autres sont des molécules de synthèse ayant une spécificité pour le récepteur cellulaire : c'est le cas des analogues de la thrombopoïétine.

Leur mode d'action est de type hormonal : endocrine (par exemple, érythropoïétine) ou plus souvent paracrine ou autocrine. Ils agissent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques dont la présence conditionne la sensibilité des cellules aux facteurs de stimulation. Ces récepteurs sont exprimés par les progéniteurs normaux, mais aussi, de façon variable, par les lignées hématopoïétiques malignes in vitro. Toutefois, le risque de stimuler la croissance des cellules malignes in vivo n'est pas une limitation thérapeutique majeure à l'utilisation de certains facteurs de croissance (G-CSF) dans le cadre d'hémopathies malignes.

I. ÉRYTHROPOÏÉTINE

Voir Érythropoïétine, p. 142.

II. FACTEURS DE CROISSANCE GRANULOCYTAIRE

Syn : G-CSF. Protéine recombinante obtenue à partir d'un gène humain isolé d'une tumeur de vessie (lignée 5637), cloné et exprimé par *E. coli*. Stimule in vitro la croissance des progéniteurs granuleux. In vivo, l'injection intraveineuse ou sous-cutanée provoque une hyperleucocytose dose-dépendante, de type neutrophile. Spécialités : Neupogen (ampoules injectables IV, SC à 300 et 480 µg), Granocyte (ampoules injectables IV, SC à 105 et 263 µg). Distribution limitée aux pharmacies hospitalières. Forme retard pégylée : Neulasta, solution injectable à 6 mg/seringue.

Indications et posologie

1. Atténuation et prévention des neutropénies graves et du risque infectieux et secondaires à l'administration de polychimiothérapies à très fortes doses (régulièrement aplasiantes) : 5 µg/kg/j jusqu'à correction de la neutropénie (formes non pégylées) ; une dose unique de 6 mg le lendemain de la chimiothérapie. Effet statistiquement décelable, mais individuellement aléatoire.

2. Mobilisation de cellules souches hématopoïétiques en vue de leur collection avant autogreffe. Ce procédé de collection est aussi possible chez un donneur apparenté pour une allogreffe : 5 à 10 µg/kg/j par voie SC pendant 5 à 6 jours, temps nécessaire pour observer une hyperleucocytose (associée à une augmentation des cellules CD34+ sanguines).

Effets indésirables

Douleurs osseuses, rupture de rate (exceptionnelles).

III. FACTEURS DE CROISSANCE MÉGACARYOCYTAIRE

Syn : analogues de la thrombopoïétine. Le clonage de la thrombopoïétine (1994) et sa production par génie génétique n'ont pas eu de suite en raison de la fréquence d'immunisations déclenchées par ce produit. Les produits actuellement disponibles sont des analogues peptidiques (romiplostim : Nplate, en forme injectable SC à 250 µg) ou non peptidiques (eltrombopag : Revolade ou Promacta, en comprimés à 50 et 75 mg), stimulant le récepteur de la thrombopoïétine. Efficacité : délai de 5 à 7 jours, maximale au 15^e jour, disparaissant rapidement dès l'arrêt du traitement.

Indications

Thrombopénies immunologiques (PTI), après échec des traitements de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines polyvalentes IV) et de la splénectomie, ou en cas de contre-indication à cette intervention. Prévention des thrombopénies secondaires lors des traitements anti-viraux de l'hépatite chronique. À l'étude : thrombopénies des syndromes myélodysplasiques.

Posologie

1. Voie SC (romiplostim) : débiter par une dose de 1 à 2 µg/kg/semaine, puis augmenter cette dose hebdomadaire par paliers de 1 µg/kg/semaine jusqu'à observation de l'effet (nombre de plaquettes supérieur à 50 000/mm³). Ajuster la dose pour maintenir une valeur de plaquettes régulièrement entre 50 000 et 200 000/mm³.

2. Voie orale (eltrombopag) : 50 à 75 mg/jour.

Contre-indication

Grossesse.

Effets indésirables

Risque thrombotique. Fibrose réticulinique médullaire (rare).

IV. FACTEUR DE CROISSANCE DES CELLULES SOUCHES

Syn : *stem cell factor*, ancestime. Facteur de croissance des cellules souches hématopoïétiques recombinant (r-metHuSCF). Spécialité : Stemgen, solution injectable 1,5 mg/ml. Disponible par procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (voir tableau 103, p. 404).

Indications

En association avec un facteur de croissance granulocytaire, mobilisation des cellules souches hématopoïétiques en vue de leur collection par cytophérèse et conservation pour autogreffe (voir p. 180).

Posologie

20 µg/kg/j par voie SC.

Effets indésirables

Manifestations allergiques : urticaire, prurit, dyspnée, œdème de Quincke (le produit est un facteur de stimulation des mastocytes). Intérêt d'une prémédication par antihistaminiques.

FAMCICLOVIR

Liste I.

Agent antiviral, prodrogue du penciclovir. Administration par voie orale, bonne diffusion tissulaire. Spécialité : Oravir, comprimés à 500 mg.

Indications

Infections génitales à virus du groupe Herpès chez le patient immunocompétent et chez le patient immunodéprimé. Infections à virus du groupe varicelle-zona.

Posologie

250 à 500 mg toutes les 8 ou 12 heures selon l'indication.

Tolérance

La tolérance est en général bonne ; résistance croisée avec l'aciclovir.

FÉCONDATION IN VITRO ET TRANSFERT EMBRYONNAIRE

Techniques de procréation médicalement assistée permettant la réalisation de grossesses chez des couples infertiles. L'utilisation de sperme de donneur et le don d'ovocyte sont possibles.

Techniques

1. Fécondation in vitro à proprement dite.

Elle se déroule en plusieurs étapes :

a) stimulation ovarienne. La maturation ovocytaire est provoquée en phase folliculaire par les gonadotrophines hMG ; l'emploi d'analogues de la LH-RH permet d'éviter les pics spontanés de l'hormone lutéotrope. La surveillance de cette phase est réalisée par des dosages plasmatiques d'œstradiol et des échographies ;

b) déclenchement de l'ovulation et recueil ovocytaire. À maturité, l'ovulation est déclenchée par l'injection d'une forte dose de gonadotrophines

chorioniques. Le recueil ovocytaire est réalisé 36 heures plus tard par ponction folliculaire transvaginale échoguidée ;

c) fécondation in vitro. Les ovocytes sont mis en présence du sperme préparé par migration, lavage, centrifugation sur milieu spécial ; la fécondation et les premières divisions de l'œuf sont contrôlées ;

d) transfert embryonnaire. Au stade quatre blastomères, un à trois embryons sont implantés dans l'utérus, par voie basse. Les embryons surnuméraires peuvent être congelés pour une implantation au cours de cycles ultérieurs.

2. Techniques dérivées.

On distingue :

a) le GIFT (*gamete intra-fallopian transfert*). Elle consiste en une ponction ovocytaire percoelioscopique avec remplacement dans le même temps des ovocytes et du sperme préparé dans une trompe saine ;

b) le ZIFT (*zygote intra-fallopian transfer*). Le remplacement embryonnaire est réalisé au stade zygote dans les trompes soit par coelioscopie, soit par voie basse.

3. Fécondation par micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïdes : cette technique permet de féconder à partir d'un sperme pauvre ou tératospermique.

Indications

Stérilité tubaire féminine (obturation tubaire bilatérale, séquelle de salpingite, salpingectomie). Endométriose. Stérilité idiopathique. Indications masculines (oligo-astheno-térastospermies).

Résultats

Les chances globales de succès dépendent de l'affection sous-jacente et de la réponse à la stimulation. Le transfert embryonnaire est effectué dans 75 % des ponctions ; une grossesse est obtenue dans 17 % des cas/ponctions. Le taux de succès est fonction du nombre d'embryons transférés ; le nombre de 3 paraît optimal et 70 % des grossesses parviennent à terme. Le taux de succès global est de 14 % d'accouchement/ponctions.

Complications

1. Hyperstimulation ovarienne : gros ovaires kystiques, épanchement abdominal. Le traitement repose sur le repos, une anticoagulation préventive, la glace sur le ventre, les antalgiques et une rééquilibration hydroélectrolytique.

2. Grossesses multiples.

FELBAMATE

Liste I.

Antiépileptique. Spécialité : Taloxa, en comprimés à 400 mg et 600 mg et suspension buvable à 600 mg/5 ml.

Indications

Syndrome de Lennox-Gastaut non contrôlé par les autres anti-épileptiques appropriés disponibles.

Posologie

En complément du traitement antérieur de l'adulte et de l'enfant à partir de 4 ans : 7,5 à 45 mg/kg (enfants), 600 à 3 600 mg/j (adultes).

Contre-indications

Antécédents ou signes de dysfonctionnement hématologiques ou hépatiques.

Effets indésirables

1. Toxicités hématologique (aplasie médullaire) et hépatique (insuffisance hépatocellulaire aiguë), pouvant être sévères, voire mortelles.

2. Interférences avec les anti-épileptiques (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque).

FENTANYL

Stupéfiant (règle des 28 jours).

N-(1-(2-phényléthyl)-4-pipéridinyl)-N-phényl-propanamide. Analgésique majeur et narcotique, 100 fois plus puissant que la morphine. L'activité analgésique se développe rapidement par voie IV et dure 20 à 30 minutes ; elle s'accompagne d'une dépression respiratoire constante qui nécessite l'assistance respiratoire. Présenté en ampoules injectables de 2, 5 et 10 ml, dosées à 0,05 mg/ml. Une présentation transcutanée (Durogésic) est destinée à l'usage antalgique (voir tableau 7, p. 40).

Indications

1. Analgésie au cours de l'anesthésie générale, associé aux hypnotiques et aux curares.

2. Analgésie en réanimation.

Posologie

Variable selon le type d'acte opératoire, le patient, l'association à des hypnotiques.

Contre-indication

Dépression respiratoire non assistée.

Effets secondaires

Dépression respiratoire, bradycardie (notamment en cas de forte dose chez un patient sous bêtabloquant), prurit, myosis, rigidité musculaire, rétention urinaire.

FER

L'administration de sels de fer tend à normaliser le taux de l'hémoglobine dans les anémies hypochromes ferriprives. Les préparations ingérables sont suffisantes dans la quasi-totalité des cas. Les sels ferreux sont mieux absorbés par la muqueuse duodénale que les sels ferriques. L'adjonction d'acide ascorbique favoriserait leur absorption. Dans le tableau 43, est indiqué le contenu réel en fer métal des principales spécialités. La voie parentérale peut être utilisée, mais certaines présentations injectables ont été à l'origine d'accidents graves. Une préparation martiale injectable (Venofer, hydroxyde de fer saccharose, ampoules à 100 mg) paraît actuellement bien tolérée.

Tableau 43. — Contenu en fer métal des spécialités de sels ferreux.

SELS FERREUX	SPÉCIALITÉ	APPORT EN FER
Ascorbate	Ascofer	33 mg/cp
Chlorure	Fer UCB	50 mg/amp
Sulfate (forme pour nouveau-né)	Fer AP-HP	0,5 mg/gél
Fumarate	Fumafer	33 mg/dose (poudre), 66 mg/cp
Ferédétate	Ferrostrane	Sirop 34 mg/cuillère à café
Sulfate et vitamine C	Fero-Grad 500	105 mg/cp
	Tardyféron	80 mg/cp

Indications

Anémies hypochromes hyposidérémiques par déficit martial. Traitement préventif des déficits martiaux (grossesse, nourrisson prématuré ou jumeau, suites de gastrectomie, donneurs de sang, traitement par érythropoïétine, patients en hémodialyse périodique...).

Posologie

1. Voie orale. L'absorption martiale a un coefficient de l'ordre de 5 à 15 %. Le sel de fer utilisé influence peu l'absorption. Pour une dose quotidienne comprise entre 100 et 200 mg de fer métal, selon la tolérance digestive chez l'adulte, l'absorption réelle est de 10 à 20 mg/j. Dans la majorité des cas d'anémie par carence en fer, le déficit à combler est compris entre 1 et 3 g de fer et le traitement doit donc être prolongé pendant 100 à 150 jours ou de façon continue si la cause du déficit n'est pas contrôlée.

2. Voie parentérale (hydroxyde ferrique saccharose). Injection IV lente stricte : en moyenne 3 mg/kg/injection, une à trois fois par semaine, selon le degré du déficit martial. Patients en hémodialyse : 2 mg/kg une fois par mois dans le circuit d'hémodialyse.

Effets secondaires et accidents

Constipation avec selles noires (contenant du Fe_2S_3).

Attention ! L'absorption accidentelle de doses massives de sels de fer peut entraîner, notamment chez le jeune enfant, des accidents graves (vomissements, douleurs abdominales, mélèna et choc, survenant dans les heures qui suivent l'ingestion), parfois mortels ; faire boire une solution diluée de bicarbonate de sodium et administrer de la desferrioxamine (voir ce mot), de préférence par voie IM. Le traitement martial est inefficace dans les anémies avec hyposidérémie des états inflammatoires chroniques et dangereux dans les anémies avec hypersidérémie.

Contre-indications

Hémochromatose. Thalassémie et autres anémies liées à un trouble de l'utilisation du fer.

FIBRATES

Liste II.

Médicaments agissant sur la synthèse des lipoprotéines. Nombreuses spécialités et produits génériques (tableau 44).

Tableau 44. — Principaux fibrates disponibles.

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	POSOLOGIE
Bézafigibrate	Béfigal	cp 200 mg, cp LP 400 mg	400 à 600 mg/j
Ciprofigibrate	Ciprofigibrate Gé Liponor	gél 100 mg	100 à 200 mg/j
Fénofibrate	Fegenor	gél 67, 140 et 200 mg	100 à 400 mg/j
	Fénofibrate Gé	gél 67, 140, 200 et 300 mg ; cp 145, 160, 200 et 300 mg ; gél micron 67 et 200 mg	67 à 200 mg
	Lipanthyl	cp 145 et 160 mg ; gél micron 67 et 200 mg	
Gemfibrozil	Lipur	cp 450 mg	900 mg/j

Indications

Hypercholestérolémies (type IIa) et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées (type IV), ou associées (type IIb et III), lorsqu'un régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant et que la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risques associés. La poursuite du régime reste toujours indispensable. Les fibrates sont efficaces seuls ou associés à un chélateur d'acides biliaires.

Seul le gemfibrozil a démontré une efficacité dans la prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose.

Posologie

Voir tableau 44.

Contre-indications

Grossesse. Insuffisances hépatique et rénale. Autres fibrates.

Effets indésirables

Troubles digestifs peu fréquents. Leucopénie rare. Myalgies ; rhabdomyolyses exceptionnelles. Une surveillance des transaminases tous les 3 mois est souhaitable.

Interactions médicamenteuses

Potentialisation des anti-vitamines K (réduire d'un tiers la posologie des anti-vitamines K). Effets secondaires musculaires sévères en cas d'association aux statines. Les fibrates peuvent déplacer certains médicaments qui sont liés à l'albumine.

FIBRINOÈNE

Fraction coagulante d'origine plasmatique. Spécialité : Clottafact, en flacons de 1,5 g dans 100 ml. Une fois en solution, le fibrinogène doit être employé en moins de trois heures. La durée de vie plasmatique est de 3 à 4 jours à l'état normal.

Indications

Afibrinogénémies congénitales. Dans les syndromes de défibrination par fibrinolyse ou coagulation intravasculaire disséminée, l'administration de fibrinogène n'est qu'un adjuvant, le traitement de la cause et des désordres associés (thrombopénie surtout) semble primordial.

Posologie

Les doses utiles sont de 0,5 à 1 g/10 kg de poids corporel. L'injection doit être faite en perfusion IV stricte, au débit maximal de 4 ml/min. Se guider sur les modifications de la coagulabilité obtenues après la perfusion. Ne pas dépasser la concentration plasmatique de 2 g/l (risque de thrombose).

Effets indésirables

Risque infectieux : voir Facteurs de coagulation.

FISTULES ARTÉRIOVEINEUSES

Procédé utilisé pour l'hémodialyse périodique. Le principe consiste en la création d'un néovaisseau artérialisé qui peut être ponctionné de façon répétée. L'anastomose chirurgicale d'une artère et d'une veine est généralement réalisée à l'avant-bras (artère radiale, veine radiale superficielle par exemple), au bras ou exceptionnellement au niveau fémoral. Elles peuvent inclure un matériel prothétique. On introduit deux aiguilles (moins souvent une aiguille) dans la veine artérialisée.

Indications

La création de cet abord vasculaire est un temps capital dans la préparation à l'hémodialyse périodique des insuffisants rénaux chroniques. À titre temporaire, et dans certains cas à titre définitif et dans l'insuffisance rénale aiguë, l'abord vasculaire est assuré par la mise en place d'un cathéter (jugulaire, fémoral) laissé en place entre les séances d'hémodialyse et qui peut être tunnelisé (cathéter de Canaud).

Surveillance

La palpation (thrill) et l'auscultation (souffle) permettent d'évaluer la qualité du débit et du fonctionnement de la fistule. Les complications les plus fréquentes d'une fistule artérioveineuse sont la sténose, la thrombose et l'infection.

FLÉCAÏNIDE

Liste I.

Anti-arythmique de la classe Ic, la flécaïnide est efficace sur tous les types d'arythmies, supra-ventriculaires et ventriculaires. Elle allonge franchement les temps de conduction atriale, nodale et ventriculaire. Elle possède un effet inotrope négatif. Spécialité : Flécaïne (acétate), en comprimés à 100 mg, en gélules LP à 50, 100, 150 et 200 mg et en ampoules injectables à 40 mg. La demi-vie par voie orale est de 14 heures, ce qui permet 2 prises par jour (1 prise par jour pour la forme LP).

Indications

Prévention des récurrences d'arythmies documentées : fibrillation atriale, rythme réciproque, en particulier au cours d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White, tachycardie ventriculaire.

Contre-indications

Dysfonction ventriculaire systolique, symptomatique ou non, quel qu'en soit le degré. Maladie coronaire. Syndromes du QT long. Antécédent de flutter auriculaire en raison du risque de ralentissement du cycle atrial avec conduction en 1 sur 1 aux ventricules. Troubles de conduction auriculo-ventriculaire ou intra-ventriculaire (blocs bifasciculaires, bloc de branche gauche, blocs intraventriculaires distaux). Syndrome de Brugada.

Posologie

Injection IV de 1 à 2 mg/kg en 5 minutes, suivie d'une perfusion de 0,01 à 0,02 mg/kg/min ou de la prise de la forme orale (100 à 200 mg/j).

Un enregistrement de l'électrocardiogramme est systématique dans les 48 heures : l'élargissement de QRS de plus de 25 % ou l'apparition d'un bloc de branche devra faire arrêter le traitement.

Incidents et accidents

Troubles neurosensoriels. Aggravation d'une insuffisance cardiaque préalable. Surtout troubles de conduction et arythmies sur des myocardiopathies altérées : élargissement de QRS, bloc bifasciculaire, allongement de PR, tachycardie ventriculaire.

FLUBENDAZOLE

Liste II.

Anthelminthique. Spécialité : Fluvermal, en comprimés à 100 mg et en solution buvable à 100 mg/cuillère à café.

Indications

Oxyurose, ascariase, trichocéphalose, ankylostomiase.

Posologie

1. Oxyurose : 100 mg (1 comprimé) en une prise unique le matin ; cure à renouveler 15 jours plus tard.

2. Autres nématodes : 200 mg/jour en 2 prises, soit 100 mg matin et soir, pendant 3 jours.

Contre-indication

Contre-indiqué, par prudence, chez la femme enceinte.

FLUCONAZOLE

Liste I.

Antifongique du groupe des triazolés.

1. Actif sur :

a) les champignons du genre *Candida* : *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*. *C. glabrata* est moins sensible et *C. krusei* est résistant ;

b) *Cryptococcus*, *Histoplasma capsulatum* et *H. duboisii*, *Coccidioidomyces*.

2. Inactif sur *Aspergillus*.

Bonne diffusion tissulaire, salivaire et dans le LCR (75 % des concentrations plasmatiques). Demi-vie plasmatique de 30 heures. Élimination rénale sous forme active (80 %). Spécialité : Triflucan, en gélules à 50, 100 et 200 mg et ampoules

injectables à 2 mg/ml, en flacons de 50 et 100 ml (ces dernières sont réservées à l'usage hospitalier).

Indications

Traitement curatif des infections à *Candida sp*, notamment cutanéomuqueuses et œsophagiennes, et des formes invasives septicémiques et viscérales.

Cryptococcose méningée.

Prévention des candidoses chez les sujets à risque (allogreffe de cellules souches hématopoïétiques).

Posologie

1. Candidoses sensibles : 100 à 400 mg/j, voire 800 mg/j. Traitement prolongé sur plusieurs mois en cas de mycose septicémique ou profonde 15 jours après la dernière hémoculture positive ou arrêt de la fièvre.

2. Cryptococcose méningée : 400 mg à 800 mg par jour pendant 6 à 8 semaines en relais après 15 jours d'amphotéricine B ± flucytosine, puis 200 mg/j en prévention des récurrences chez les patients atteints du SIDA.

Réduire ces doses chez l'insuffisant rénal (voir p. 384).

Contre-indication

Grossesse.

Effets indésirables

Rares : augmentation des transaminases, éruption cutanée ; interférence avec anticoagulants antivitaminiques K, rifampicine, diurétiques, phénytoïne.

FLUCYTOSINE

Liste I.

Substance du groupe des antipirimidines, proche du 5-fluoro-uracile, mais différant par son activité antimétabolique nulle et une action antifongique puissante notamment sur *Candida* et *Cryptococcus*. Après administration orale, le produit est absorbé et éliminé sans modification par voie rénale. Il franchit la barrière méningée. Spécialité : Ancotil, en comprimés à 500 mg et flacons injectables à 2,50 g pour la voie IV.

Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

Indications

1. Candidoses pulmonaires, urinaires et septicémiques. Les candidoses locales et, en particulier, digestives ne justifient pas, le plus souvent, la prescription de ce produit.

2. Cryptococcoses pulmonaires et méningées. Chromomycoses. De nombreuses levures sont résistantes à la flucytosine qui doit donc toujours être utilisée en association avec un autre antifongique, par exemple l'amphotéricine B.

Posologie

Voie buccale : 100 à 200 mg/kg/j, en prises espacées toutes les 6 heures.

Voie IV : même posologie en perfusion continue ou discontinue.

Attention ! En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être réduite proportionnellement à la clairance de la créatinine, jusqu'à 25 mg/kg/j en cas d'insuffisance rénale majeure (voir tableau 96, p. 385).

Accidents

Troubles digestifs, éruptions, toxicité hépatique, hypoplasie médullaire.

FLUDARABINE

Liste I.

Analogue purinique. Antinéoplasique. Son métabolite intracellulaire (2 fluoro-arabinosyl adénine triphosphate) inhibe la réplication de l'ADN. Spécialité : Fludara, flacons injectables IV à 50 mg, comprimés à 10 mg.

Indication

Leucémie lymphoïde chronique.

Indications et posologie

Cures mensuelles.

1. En monothérapie : 25 mg/m²/jour par voie IV ; 40 mg/m²/j par voie orale, 2 jours de suite, 3 à 6 mois.

2. En association à cyclophosphamide : réduire la dose ou la durée (de l'ordre de 40 %).

Effets indésirables

Toxicité hématologique parfois prolongée. Immunodépression (lymphocytopénie CD4 durable). Rarement : neuropathies périphériques, anémies hémolytiques auto-immunes, syndrome de lyse tumorale aiguë lors de la première cure.

FLUMAZÉNIL

Liste I.

Imidazo-benzodiazépine, antagoniste des benzodiazépines. Spécialité : Anexate, solution injectable IV à 0,1 mg/ml en ampoules de 5 et 10 ml.

Indications

Antidote des benzodiazépines en anesthésiologie et en toxicologie. L'efficacité du médicament a valeur de test diagnostique en cas de réveil complet d'un coma supposé toxique.

Posologie

Injection IV de 0,2 mg en 15 secondes, puis de 0,1 mg toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à une dose cumulée de 1 mg si réveil non obtenu. Puis perfusion horaire continue d'une dose calculée sur la base de la dose cumulée ayant été efficace.

Contre-indications

Inefficace en cas de coma par intoxication poly-médicamenteuse.

Dangereux si antidépresseur tricyclique associé (facilite les convulsions).

Effets indésirables

Convulsions en cas d'intoxication associée par des produits convulsivants ou à trop forte dose chez un sujet dépendant des benzodiazépines.

FLUORESCÉINE

Colorant à usage diagnostique. Utilisée en collyre à 2 % pour la recherche des corps étrangers de la cornée ; en injections IV de 5 ml de fluorescéine sodique à 10 % pour pratiquer des angiographies rétiniennes.

9-ALPHA-FLUORO-HYDROCORTISONE

Liste I.

Syn : fludrocortisone. Dérivé fluoré de l'hydrocortisone (voir ce mot) qui lui confère une action minéralocorticoïde exclusive. Entraîne une rétention sodée et une fuite de potassium. Spécialité aux États-Unis : Florinef, en comprimés à 50 µg. Délivré en France seulement par les pharmacies des hôpitaux.

Indications et posologie

Utilisé dans le traitement de la maladie d'Addison (50-200 µg/j) et de certaines hypotensions orthostatiques (jusqu'à 500 µg/j).

FLUOROPROPHYLAXIE DENTAIRE

L'ion fluor des fluorures (de sodium, de calcium) contribue à l'édification des apatites de la couronne dentaire pendant la grossesse pour les dents temporaires, mais surtout dès la naissance pour la première molaire permanente, puis de façon continue pour les autres dents. La supplémentation doit prendre en compte les apports extérieurs par l'eau naturellement ou artificiellement fluorée, et éventuellement le sel de cuisine. Spécialité : Zymafluor, en gouttes ou comprimés.

Posologie

1. 0,25 mg/jour de la naissance à 2 ans, 0,50 mg/j de 2 à 4 ans, 0,75 mg/j jusqu'à 6 ans, puis 1 mg/j jusqu'à 10-12 ans. Le relais par fluor topique (gel chez le dentiste et surtout dentifrice fluoré) apporte un complément sur les dents en place et prolonge l'action protectrice anticarie. Chez le jeune enfant (2 à 6 ans) susceptible d'ingérer une quantité de pâte non négligeable, il est conseillé d'utiliser des dentifrices « enfants » moins dosés en fluorures que les pâtes pour adultes.

2. Dans le cas particulier de la prophylaxie des caries post-radicales, doit être prescrit un gel dentaire Fluogel, Fluocaril bifluoré 2 000 dans une gouttière portée 10 minutes le soir ou du Fluodontyl en brossage. Ce traitement doit être permanent.

FLUOROQUINOLONES

Liste I.

Antibiotiques développés à la suite des quinolones dites de première génération, dont les propriétés antibactériennes et cinétiques les situent parmi les antibiotiques majeurs.

1. Pharmacocinétique : absorption digestive variant de 50 à 100 % ; excellente diffusion extravasculaire, dans le LCR et les cellules ; élimination urinaire plus ou moins prédominante selon les dérivés ; métabolisme de degré variable.

2. Spectre d'activité : activité régulière sur les entérobactéries (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*, salmonelles, shigelles), les cocci à Gram négatif (méningocoque, gonocoque), les staphylocoques dorés et coagulase négatifs (surtout ciprofloxacine) et *Haemophilus influenzae*. L'activité s'étend aux micro-organismes à développement intracellulaire (*Chlamydiae*, mycoplasmes), aux *Legionella*, et à certaines mycobactéries. Activité inconstante sur les streptocoques, y compris le pneumocoque et sur *Pseudomonas*. Inactifs sur de nombreux anaérobies.

Indications

Infections uro-génitales. Traitement de la gonococcie. Surinfections de bronchopneumopathies chroniques obstructives.

Infections sévères à bactéries sensibles en association ou en monothérapie. Diarrhées aiguës infectieuses (tourista).

Posologie

Tableau 45. — Fluoroquinolones.

DCI	SPÉCIALITÉ, PRÉSENTATION	DEMI-VIE	EXCRÉTION (%)	POSOLOGIE
Péfloxacin	Péflacine, cp et amp IV 400 mg Péflacine, monodose, cp 400 mg x 2	3-6 h	urines (45 %)	400 mg toutes les 12 h IV ou per os 800 mg en 1 prise (cystites)
Ofloxacin	Ofloce, cp et amp IV 200 mg	3-7 h	urines (90 %) bile (3 %)	200 mg toutes les 12 heures IV ou per os
Ciprofloxacine	Ciflox, cp 250, 500, 750 mg Ciflox, amp IV 200 mg	3-4 h 30	urines (30-60 %) bile (15-20 %)	500 à 750 mg toutes les 12 heures per os 200 mg toutes les 12 heures IV
Rosoxacin	Eracine, gél 150 mg	6 h 30	urines (75 %) bile (25 %)	300 mg/j per os
Lévofloxacine	Tavanic, cp 500 mg	6-8 h	urines (85 %)	0,5 à 1 g/j
Norfloxacine	Noroxine, cp 400 mg Chibroxine, collyre 0,3 %	3-4 h 30	urines (30-40 %) bile (30 %)	400 mg toutes les 12 heures per os 4 à 20 gouttes/j

Effets indésirables

Photosensibilisation ; troubles digestifs ; tendinites ; neurotoxicité (convulsions). En raison de leur fixation et toxicité pour les cartilages, ils sont contre-indiqués chez l'enfant de moins de 15 ans et chez la femme enceinte.

Interactions médicamenteuses possibles avec la théophylline, les antivitaminiques K dont ils augmentent le taux plasmatique, les phénytoïnes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Adaptation de la posologie chez l'insuffisant rénal ou hépatique selon le dérivé utilisé (voir p. 384).

FLUORO-5-URACILE

Liste I.

Syn : fluoro-uracile. Antimétabolite entrant en compétition avec les pyrimidines utilisées en chimiothérapie anticancéreuse. Spécialité : Fluoro-uracile, en ampoules de 50 mg/ml (ampoules de 5, 10, 20 et 100 ml) pour injections ou perfusions IV ; Efudix, en crème à 5 %.

Indications et posologie

1. Tumeurs solides, en particulier digestives. En perfusion intraveineuse courte : 300 à 600 mg/m²/j, 5 jours de suite, une fois par mois ; dans les cancers colorectaux, la potentialisation par l'acide folinique accroît l'efficacité. Voir Médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

2. Kératoses actiniques pré-cancéreuses, maladie de Bowen, condyloïmes, carcinomes basocellulaires superficiels : application locale 2 fois par jour, si possible, pendant 3 semaines.

Effets secondaires

1. Voie parentérale : nécessité d'une surveillance hématologique stricte. Tolérance digestive médiocre (nausées, vomissements, stomatite, diarrhée). Hypoplasie médullaire. Alopécie.

2. L'irritation locale est quasi-constante, ne devant pas faire stopper le traitement qui n'est arrêté qu'en cas de réaction douloureuse.

Contre-indication

Grossesse.

FLUORURE DE SODIUM

Stimule les ostéoblastes et induit la formation d'un os nouveau au sein du squelette axial. Augmente de façon certaine la densité minérale osseuse. Spécialités : Fluorex (soluté buvable 1 mg/ml), Fluorcrinex (comprimés 0,25 mg), Zymafluor (comprimés à 0,25, 0,5, 0,75 et 1 mg, et soluté buvable 0,25 mg/4 gouttes).

Indications et posologie

Fluoroprophyllaxie dentaire chez l'enfant : 0,125 mg/année d'âge/j.

Proposé pour le traitement de l'ostéoporose avérée.

L'effet anti-fracturaire reste discuté. Réduction de l'utilisation de ce produit de ce fait et en raison du risque d'effets secondaires.

FOMÉPIZOLE

Liste I.

Syn : 4-méthylpyrazole. Spécialité : Fomépirole AP-HP, solution injectable IV à 5 mg/ml.

Indications

Intoxication par l'éthylène glycol ou le méthanol.

Posologie

Par voie veineuse : dose de charge de 15 mg/kg diluée dans du sérum salé isotonique et perfusée en 45 minutes, puis 10 mg/kg toutes les 12 heures jusqu'à ce que la concentration plasmatique d'éthylène glycol ou de méthanol devienne inférieure à 0,2 g/l.

FORMOL

Syn : formaldéhyde, aldéhyde formique ou méthanal. Utilisation principalement comme fixateur en anatomopathologie, pour la préparation des corps (embaumement), en dentisterie pour l'obturation des canaux dévitalisés et dans l'industrie des polymères et des résines.

Indications

Traitement de l'hyperhidrose plantaire (solution à 2 ou 10 %).

Effets secondaires

Par contact ou inhalation : dermites eczématiformes, rhinites, manifestations asthmatiformes ; carcinomes rhinopharyngés. Lorsqu'elles résultent d'une exposition professionnelle, ces affections sont indemnisables (tableaux 43 du régime général et 28 du régime agricole).

FOSCARNET

Liste I.

Antiviral actif in vitro sur les virus du groupe herpès dont il inhibe l'ADN polymérase et certains rétrovirus, en particulier le cytomégalo virus dont il inhibe la transcriptase inverse. Spécialité : Foscavir en solution injectable à 6 g/250 ml.

Indications

Infections sévères à cytomégalo virus chez les sujets en état de déficit immunitaire : infection VIH, transplantation d'organe ou de moelle osseuse.

Posologie

180 mg/kg/j, en deux ou trois perfusions d'1 heure chacune. Dans la rétinite à CMV, dès cicatrisation, traitement d'entretien par 90 mg/kg/j en une perfusion IV de 1 heure.

Réduire les doses en cas d'insuffisance rénale (voir tableau 96, p. 385).

Contre-indications

Association à la pentamidine (risque néphrotoxique).

Effets indésirables

Insuffisance rénale, hypocalcémie, hypokaliémie, phlébite de la veine perfusée, ulcérations génitales.

D'autres effets à type d'asthénie, troubles digestifs, sont plus difficiles à interpréter en raison du terrain particulièrement fragilisé des patients recevant ce traitement.

Pas d'interaction avec les autres antiviraux (zidovudine, didanosine).

FOSFOMYCINE

Liste I.

Antibiotique original sans parenté structurale avec les autres agents antimicrobiens (pas de résistance croisée). Agit en bloquant la première étape de la synthèse de la paroi bactérienne. Utilisé par voie parentérale ; grande diffusibilité notamment dans le LCR. Excrétion urinaire. Spécialité : Fosfocine, en flacons à 1 et 4 g pour injection IV.

Spéctre d'activité : staphylocoque, pneumocoque, gonocoque, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Haemophilus*, 70 % des souches de *Pseudomonas*.

Indications

Réserve aux infections sévères à germe sensible, notamment staphylocoque. L'apparition de résistance est rapide et la fosfomycine doit toujours être associée à un autre antibiotique (bêta-lactamine, aminoside, quinolone).

Posologie

100 à 200 mg/kg/j, en perfusion lente à adapter à la fonction rénale.

Effets indésirables

Bonne tolérance. Apport sodé important : 14,4 mmol/g de produit.

FRACTIONS COAGULANTES ACTIVÉES

Produits sanguins stables issus du plasma humain. Les facteurs de coagulation contenus dans ces préparations sont partiellement activés (en particulier, le facteur VII). Leur injection déclenche une activation de coagulation similaire à celle de la voie exogène, court-circuitant la voie endogène. Spécialités : Feiba (protéines du complexe prothrombique activées) et Novoseven (facteur VII recombinant activé).

Indications

Hémophilies A et B avec anticoagulant anti-facteur VIII ou IX. Traitement à conduire en milieu hautement spécialisé.

FUMAGILLINE

Liste I.

Médicament orphelin actif sur une microsporidie observée chez l'homme immunodéprimé. Spécialité : Flisint, en gélules dosées à 20 mg. Disponible seulement dans les hôpitaux.

Indication

Microsporidiose intestinale à *Enterocytozoon bienewisi* chez des patients adultes gravement immunodéprimés par le VIH.

Posologie

60 mg par jour, en 3 prises, pendant 14 jours.

Effets indésirables

Thrombopénie fréquente, granulopénie, troubles digestifs modérés. Une surveillance de l'hémogramme s'impose pendant le traitement.

FUROSÉMIDE

Liste II.

Syn : fursémide. Acide 4-chloro-N(2-furylméthyl)-5-sulfo-amyl-anthranilique. Diurétique de grande efficacité, qui agit principalement au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle en inhibant la réabsorption du chlore et du sodium. Actif par voie buccale, son action débute 30 à 45 minutes après l'ingestion et dure de 4 à 5 heures. Par voie IV, son action débute 10 à 20 minutes après l'injection et dure 2 à 3 heures.

Spécialité : Lasilix, en comprimés à 20 (Lasilix faible) et à 40 mg, en gélules à 60 mg (Lasilix Retard), en solution buvable et en ampoules à 20 mg injectables par voie IM ou IV. Le Lasilix Spécial, présenté en comprimés à 500 mg et en ampoules injectables à 250 mg, est réservé à l'usage hospitalier. Le furosémide entre dans la composition de certaines spécialités en association avec la spironolactone (Aldalix) et l'amiloride (Logirène).

Indications

Hypertension artérielle, œdème aigu du poumon, œdèmes d'origine cardiaque, rénale et hépatique.

Posologie

Habituellement 20 à 120 mg par jour. Elle peut être augmentée jusqu'à 1 g en cas d'insuffisance rénale.

Par voie intraveineuse : 40 à 250 mg en 1 fois dans le traitement de l'œdème pulmonaire, selon la clinique.

Pendant toute la durée du traitement, nécessité d'une surveillance régulière de la créatininémie et des électrolytiques plasmatiques.

Effets secondaires

Hypovolémie, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, hypokaliémie, hyponatrémie, alcalose hypochlorémique, hyperuricémie, hypercalciurie.

Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

GABAPENTINE

Liste I.

Antiépileptique apparenté au GABA (acide gamma-aminobutyrique). Spécialité : Neurontin, en gélules à 100, 300 ou 400, 600 et 800 mg.

Indications et posologie

1. Épilepsies partielles avec ou sans crise généralisée secondaire, de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans, en monothérapie ou en association aux autres antiépileptiques lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces :

a) chez l'adulte. Dose initiale de 900 mg par jour en monothérapie et 1 200 mg par jour en association en 2 ou 3 prises par jour ;

b) chez l'enfant à partir de 6 ans. Même schéma, dose de 10 à 15 mg/kg/jour.

Efficacité habituellement atteinte en 2 ou 3 jours. Réduire ces doses en cas d'insuffisance rénale (voir tableau 96, p. 385).

2. Algies post-zostériennes (adultes). Estimer la posologie par titration : 300 mg une fois le 1^{er} jour, 300 mg deux fois le 2^e jour et 300 mg trois fois le 3^e, puis, selon la réponse, augmenter éventuellement par paliers de 300 mg tous les 3 jours jusqu'à une dose maximale de 3 600 mg/j.

Contre-indications

Inefficace dans les crises d'épilepsie à type d'absence : peut même aggraver ces manifestations chez certains patients.

Effets indésirables

Somnolence, ataxie, sensations vertigineuses, nervosité, insomnie, nystagmus, paresthésies ; asthénie, céphalées, prise de poids ; nausées, vomissements, anorexie.

GALANTAMINE

Liste I.

Anticholinestérasique d'action centrale. Spécialités : Réminyl, en comprimés à 4, 8 et 12 mg, en solution buvable à 4 mg/ml et Réminyl LP en gélules à 8, 16 et 24 mg.

Indication

Maladie d'Alzheimer, forme légère à modérément sévère (MMS supérieur à 10).

Posologie

8 à 24 mg/j (posologie maximale).

Contre-indications

Insuffisances viscérales, troubles cardiaques, troubles digestifs.

Effets indésirables

Bradycardie, syncopes, diarrhée, perte de poids.

GAMMA-KNIFE

Technique de radiochirurgie au cours de laquelle de multiples faisceaux de rayons gamma émis par une source de cobalt 60 sont dirigés à l'aide d'un cadre stéréotaxique sur la zone à irradier avec une précision telle que les structures adjacentes ne reçoivent aucune irradiation.

Indications

Tumeurs endocrâniennes de petites dimensions, en particulier des métastases, des malformations vasculaires et la névralgie essentielle du trijumeau.

GANCICLOVIR

Liste I.

Syn : DHPG. Nucléoside actif sur les virus du groupe Herpès, en particulier le cytomégalovirus dont il inhibe l'ADN-polymérase. Spécialité : Cymévan, en ampoules injectables IV à 500 mg.

Indications

Infections sévères à cytomégalovirus (rétinite, colite, pneumopathie, encéphalite) chez les patients en état de déficit immunitaire congénital ou acquis, après greffe d'organe, de moelle osseuse ou infection par le virus VIH. La preuve de l'infection doit être établie par l'isolement du virus dans les leucocytes sanguins et/ou les prélèvements tissulaires (lavage alvéolaire, biopsie colique...).

Posologie

5 mg/kg en perfusion continue toutes les 12 heures pendant 14 à 21 jours. Réduire les doses en cas d'insuffisance rénale (voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384).

Contre-indications

Grossesse, aplasie granulocytaire. L'utilisation simultanée de ganciclovir et de zidovudine est déconseillée en raison du risque de sommation des toxicités hématopoïétiques.

Effets secondaires

Pancytopenie (neutrophiles et plaquettes surtout), toxidermie, troubles digestifs, cytolysse hépatique, insuffisance rénale, éosinophilie.

GÉLATINES

Les gélatines fluides sont utilisées comme solution de remplissage vasculaire. Leur intérêt est leur disponibilité immédiate. Leur élimination est rénale en quelques heures. Spécialités présentées en flacons de 500 ml à 3 % (Plasmion) et 4 % (Gelifusine). Les caractéristiques de ces produits sont résumées dans le tableau 46.

Voir aussi Amidons.

Tableau 46. — Gélatine pour remplissage vasculaire.

	OSMOLARITÉ (mOsm/l)	MACROMOL (g/l)	Na ⁺ (mmol/l)	K ⁺ (mmol/l)	DIVERS
Gélatine ionique (Plasmion)	340	30	152	5	Lactate : 30 mmol/l
Gelifusine	279	40	154	—	—

Indication

États de choc hypovolémique ou vasoplégique (hémorragique, brûlés, chocs infectieux), en attendant l'apport de produits sanguins (plasma et/ou concentrés érythrocytaires).

Posologie

En règle générale, 500 ml en 10 minutes. Le débit peut être augmenté en cas d'hémorragie sévère.

GEMCITABINE

Liste I.

Antinéoplasique du groupe des antipyrimidines. Spécialité : Gemzar, poudre pour perfusion IV à 200 et 1 000 mg.

Indications

Cancer bronchique non à petites cellules, adénocarcinome du pancréas, cancer du sein localement avancés ou métastatiques, cancer de la vessie au stade invasif.

Posologie

Dose hebdomadaire de 1 000 mg/m² en perfusion IV lente. Le nombre et le rythme des perfusions varient selon les cas et l'association à d'autres antinéoplasiques, en particulier aux sels de platine.

Effets indésirables

Toxicité hématologique, digestive (nausées, vomissements), cutanée (alopécie, potentialisation des effets de la radiothérapie). Syndrome grippal. Syndromes hémolytique et urémique.

GLATIRAMÈRE (ACÉTATE DE)

Liste I.

Polypeptide synthétique de 4 acides aminés (L-Lysine, L-Glutamine, L-tyrosine et L-Alanine). Spécialité : Copaxone, solution injectable à 20 mg/ml.

Indication

Traitement de fond de la sclérose en plaques récurrente ou rémittente.

Posologie

20 mg par jour administré par voie sous-cutanée.

Contre-indications

Grossesse et allaitement.

Effets indésirables

Réactions au point d'injection : douleur, érythème, induration. Réactions générales immédiates post-injection (oppression thoracique, dyspnée, palpitations), survenant au moins une fois chez la plupart des patients, mais à une très faible fréquence.

GLOBULES ROUGES

Syn : érythrocytes, hématies. Obtenus par fractionnement (centrifugation simple) du sang total, ils peuvent être conservés par l'établissement de transfusion sanguine jusqu'à 42 jours au maximum, entre 2 et 8 °C dans une solution spécifique

de conservation (saline-adénine-glucose-mannitol). Leur propriété de transport de l'oxygène, irremplaçable, dépend étroitement du taux de 2,3-diphosphoglycérate résiduel qui s'amenuise en fonction du délai de conservation (préférer des concentrés récemment prélevés en cas de transfusion massive). Les globules rouges congelés entre -80°C et -190°C après lavage, en milieu cryoprotecteur peuvent être conservés plusieurs années. Les indications de ces produits très onéreux sont parcimonieuses : phénotypes érythrocytaires rares, allo-immunisations complexes.

Les concentrés de globules rouges sont distribués en poches plastiques munies d'une étiquette fixe où sont mentionnés le numéro d'identification du don, les coordonnées du centre ayant préparé le produit, les dates de prélèvement et de péremption, les caractéristiques du groupe ABO, Rhésus, et les qualifications de traitements particuliers éventuels (voir ci-dessous).

Les concentrés de globules rouges ont un hémocrite compris entre 60 et 80 %, et il persiste une faible quantité de plasma. Ils sont présentés sous deux volumes : les poches pour adultes qui contiennent au moins 45 g d'hémoglobine sous un volume minimal de 160 ml et les poches destinées aux enfants qui contiennent au moins 25 g d'hémoglobine sous un volume minimal de 100 ml.

Ces concentrés peuvent être assortis de plusieurs types de qualifications et de transformations, effectuées par l'établissement de transfusion sanguine (tableau 47). La déleucocytation est systématique depuis le 1^{er} avril 1998. Elle permet de limiter le risque de transmission de HTLV-1 (théoriquement très faible, mais non nul), de *Yersinia enterocolitica*, et surtout d'éviter l'immunisation du receveur contre les antigènes d'histocompatibilité, responsable des réactions de frisson-hyperthermie.

Tableau 47. — Concentrés de globules rouges disponibles.

QUALIFICATION	CARACTÉRISTIQUES	INDICATION
Standard	ABO et Rhésus (D)	Standard ; chirurgie, réanimation...
Phénotypé	Idem + Rhésus complet (DCE/dce) et Kell	Prévention de l'allo-immunisation dans ces systèmes : femme âgée de moins de 50 ans, sujet polytransfusé Transfusions pré- et néonatale
Phénotypé « long »	Idem + Duffy, Lewis, Kidd, MN, P, Lutheran	Receveur immunisé
Cytomégalo virus négatif	Donneurs connus et vérifiés comme séronégatifs vis-à-vis du CMV	receveur séronégatif pour le cytomégalo virus, en état d'immunodépression (greffes) ; nouveau-né
Compatibilisé	Absence d'agglutination des hématies de la préparation par le sérum du receveur (« cross-match »)	Suspicion ou présence d'agglutinines irrégulières chez un sujet polytransfusé Transfusion pré- et néonatale
Irradié	30 Gy : supprime toute possibilité de « prise de greffe » des lymphocytes du donneur	Receveur en état d'immunodépression sévère : déficits immunitaires congénitaux cellulaires ou humoraux, chimiothérapies lourdes, traitement par globulines anti-lymphocytaires, greffes de cellules-souches hématopoïétiques, transfusions intra-utérines, receveurs de dons de sang intrafamiliaux quel que soit le degré de parenté
Déplasmatisé	Lavages des hématies	Allo-immunisation contre les composants du plasma, notamment les immunoglobulines. Maladie de Marchiafava-Micheli

Chacune de ces prescriptions a un coût propre, qui peut, par l'addition de plusieurs qualifications et transformations, majorer substantiellement le coût final du concentré d'érythrocytes.

La délivrance de ce produit est soumise à une prescription médicale, une double détermination de groupe et une recherche d'agglutinines irrégulières datant de moins de 3 jours (y compris en urgence).

La transfusion de ce produit doit faire l'objet d'une remise au patient d'un document lui précisant la nature et la quantité de produit transfusé, et d'une ordonnance destinée à vérifier à distance les transaminases et les anticorps anti-HCV et anti-VIH.

Indications

Correction des anémies aiguës ou chroniques non accessibles à un traitement étiologique et lorsqu'elles sont mal tolérées.

Posologie

1 ml/kg de poids procure un gain d'hématocrite de 1 %.

Mode d'administration

1. Les règlements en matière de sécurité transfusionnelle exigent la présence d'un personnel médical qualifié pendant la transfusion et, notamment, d'un médecin qui doit pouvoir intervenir à tout moment en cas d'incident.

2. Les concentrés d'érythrocytes doivent être transfusés dans les 6 heures qui suivent leur délivrance par l'établissement de transfusion. Passé ce délai, ils doivent impérativement lui être restitués.

3. Un contrôle ultime au lit du malade est impératif immédiatement avant la transfusion : vérification de l'identité du receveur et de la cohérence des groupes inscrits sur la carte du receveur et le concentré d'érythrocytes, dont on contrôle sur place le groupe par la méthode de Beth-Vincent (voir p. 1617). Si plusieurs concentrés sont administrés, chacun d'entre eux est soumis à cette vérification immédiatement avant d'être transfusé (et non « en série »).

4. Le rythme d'administration dépend de la situation : rapide en cas d'hypovolémie aiguë, en moyenne en deux heures par concentré en situation « médicale ».

Nouveau-né

Transfuser exclusivement des concentrés érythrocytaires phénotypés, compatibilisés provenant de donneurs CMV négatifs. Le choix du groupe du sang à transfuser est indiqué dans les tableaux 48 et 49. D'une manière générale, on vérifie systématiquement avant la transfusion l'absence d'agglutinine irrégulière maternelle et on effectue un test de compatibilité pré-transfusionnelle avec le sérum maternel (s'il est disponible).

Effets indésirables

1. *Risque infectieux*. Comme avec tout produit sanguin labile, il persiste un risque extrêmement faible, mais non nul (voir p. 343).

2. *Allo-immunisation anti-érythrocytaire*. Fréquence d'apparition liée au nombre des transfusions (8 % en dessous de 20) et aux grossesses. Les anticorps apparaissent et disparaissent au rythme des stimulations : ils sont plus facilement décelés 10 à 15 jours après une série de transfusions qu'au moment du test de compatibilité pré-transfusionnel. Le dépistage systématique de l'allo-immunisation doit être effectué

avant toute transfusion par la recherche d'agglutinines irrégulières (voir plus haut).

Tableau 48. — Transfusion du nouveau-né : choix du groupe ABO.

MÈRE	ENFANT	SANG À TRANSFUSER
AB	A, B, AB, O	Groupe de l'enfant
O	O, A, B	O
A	A, AB	A
A	B	O
B	A	O
B	B, AB	B
Inconnu ou non vérifié	O, A, B, AB	O

Tableau 49. — Transfusion du nouveau-né : choix du groupe Rhésus (D/d).

MÈRE	ENFANT	SANG À TRANSFUSER
Négative (d)	Négatif ou positif	Négatif (d)
Positive (D)	Négatif (d)	Négatif (d)
	Positif (D)	Positif (D)
Groupe inconnu	Négatif ou positif	Négatif (d)

3. *Transfusions massives.* Lorsque les volumes transfusés en 24 heures atteignent ou dépassent la masse sanguine du sujet, les deux risques principaux sont l'hypothermie et la défaillance des systèmes d'hémostase. Les mesures préventives consistent à réchauffer le patient et utiliser des gélatines ou des amidons à durée de vie courte ou de faible poids moléculaire (voir Plasma (Succédané du), p. 288). En cas de trouble d'hémostase, une transfusion de plaquettes (si $< 50\,000/\text{mm}^3$), voire de plasma frais décongelé, doit être réalisée.

4. *Transfusions itératives.* Le risque d'hémosidérose transfusionnelle devient patent au-delà de 20 concentrés transfusés. Il concerne les patients atteints d'anémie chronique lorsque la transfusion en est le seul traitement efficace (hémoglobinopathies, myélodysplasies). La prévention et le traitement reposent sur l'utilisation précoce et continue d'un traitement chélateur du fer (desferrioxamine ou déférasirox, voir ces mots).

Accidents hémolytiques d'incompatibilité

Ils conduisent à une hémolyse immédiate intravasculaire avec choc hémolytique ou à une hémolyse tardive, intratissulaire, moins grave (transfusion sans bénéfice).

1. *Forme majeure : le choc hémolytique.*

a) Il représente 50 % des accidents aigus mortels de la transfusion sanguine. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une incompatibilité ABO (erreur d'attribution), parfois d'une allo-immunisation anti-D, -c, -E, anti-Kell, anti-Fya et anti-Jka, voire d'un conflit anti-Le^a.

b) Les signes d'alarme sont des céphalées, une constriction rétro-sternale et une douleur lombaire, un collapsus et un syndrome hémorragique par coagulopathie de consommation, une hémoglobinurie avec urines noires, puis, dans les 24 heures, un ictère à bilirubine libre avec insuffisance rénale aiguë anurique par ischémie rénale. Seuls les signes de choc sont perceptibles chez un sujet anesthésié ou comateux.

c) Un arrêt immédiat de la transfusion s'impose, en laissant en place l'abord veineux pour les prélèvements et la réanimation, la surveillance des constantes hémodynamiques. Une sonde vésicale doit être posée pour la surveillance de la diurèse.

d) Il convient d'adresser à l'établissement de transfusion sanguine le reste du concentré de globules rouges ou les tubulures soudées aux poches ainsi qu'un prélèvement du sang du receveur sur EDTA et sur tube sec, et les prélèvements effectués avant transfusion.

e) Les conséquences du choc doivent être immédiatement prises en charge : remplissage vasculaire, drogues vasopressives, éventuellement assistance respiratoire, relance de la diurèse. Le recours à l'épuration extrarénale est bien souvent nécessaire.

2. *Forme mineure : l'hémolyse intratissulaire.*

Elle se manifeste par un ictère post-transfusionnel précoce (24 heures après la transfusion) ou retardé (5^e ou 6^e jour), avec parfois fièvre, par réactivation de l'alloanticorps. Parfois, il s'agit seulement d'une inefficacité transfusionnelle. Le diagnostic repose sur l'hyperbilirubinémie libre.

Quel que soit le type d'accident, il doit être déclaré selon les procédures de l'hémovigilance en place dans tout établissement de santé (fiche d'incident transfusionnel).

GLOBALINES ANTILYMPHOCYTAIRES

Syn : sérums antilymphocytaires. Les anticorps dirigés contre les antigènes lymphocytaires exercent in vivo un effet immunosuppresseur.

1. *SÉRUMS HÉTÉROLOGUES*

Des lymphocytes humains, provenant du sang, du thymus ou du canal thoracique injectés à l'animal permettent d'obtenir des sérums riches en anticorps antilymphocytes humains. Présentations pour perfusion IV stricte : lymphoglobuline, en flacons de 100 mg/5 ml (cheval) ; thymoglobuline en flacons de 25 mg/5 ml (lapin).

Indications et posologie

1. Prévention des rejets aigus en transplantation d'organes : 10 mg/kg/j pendant 10 jours.

2. Crises aiguës de rejet en suites de transplantation d'organes : 10 à 20 mg/kg/j jusqu'à disparition des signes de rejet aigu.

3. Aplasies médullaires sévères 15 mg/kg/j, 5 jours de suite, en association à une corticothérapie.

Complications

Maladie sérique et thrombopénie fréquentes.

II. ANTICORPS MONOCLONAUX RECOMBINANTS

Les techniques d'hybridation lymphocytaire (hybridomes murins) et de recombinaison génétique (clonage cellulaire ou bactérien) permettent aujourd'hui d'obtenir des immunoglobulines monoclonales de spécificité étroite, dirigées contre un antigène lymphocytaire précis. Parallèlement, la meilleure connaissance de ces antigènes permet de sélectionner la cible antigénique (et peut-être fonctionnelle) que l'on souhaite supprimer ou inhiber, dans une optique d'immunosuppression, ou de cytotoxicité antitumorale.

1. *Immunosuppression*. Spécificité anti-CD3 propre aux lymphocytes T mûrs : muromonab (Orthoclone OKT3, suspension de 5 mg/5 ml). Spécificité anti-CD25 (lymphocytes T « activés ») : basiliximab (Simulect, solution pour perfusion à 10 et 20 mg), daclizumab (Zenapax, solution pour perfusion à 25 mg).

2. *Cytotoxicité antitumorale*. De nombreux autres anticorps monoclonaux anti-lymphocytaires sont actuellement disponibles ou en cours d'évaluation :

a) *ex vivo*, pour la « purge » de cellules lymphoïdes avant réinjection de moelle osseuse (prévention des réactions du greffon contre l'hôte) ou pour lyser des cellules lymphoïdes malignes résiduelles dans le traitement des lymphomes malins non hodgkiniens utilisant le procédé de l'autogreffe de moelle osseuse ;

b) *in vivo*, par leurs propriétés de cytotoxicité vis-à-vis des tumeurs lymphoïdes ou comme immunosuppresseurs (voir Alemtuzumab, Rituximab).

Les principaux anticorps monoclonaux disponibles sont présentés dans le tableau 50.

Tableau 50. — Anticorps monoclonaux antilymphocytaires.

DCI	SPÉCIALITÉ	OBTENTION	SPECIFICITÉ	INDICATIONS
Basiliximab Daclizumab	Simulect Zenapax	Clonage moléculaire	Anti-CD25	Rejet de greffe rénale
Muromonab CD3	Orthoclone	Hybridome murin	Anti-CD3	Rejet de greffe rénale, hépatique, cardiaque
Rituximab (voir p. 314)	Mabthera	Clonage moléculaire	Anti-CD20	Lymphomes non hodgkiniens, leucémies lymphoïdes chroniques, maladies auto-immunes
Alemtuzumab (voir p. 17)	Mabcampath	Clonage moléculaire	Anti-CD52	Leucémie lymphoïde chronique, greffes

GLUCAGON

Hormone hyperglycémiant produite par les cellules endocrines alpha du pancréas. Produit une élévation de la glycémie par glycogénolyse hépatique et par néoglucogénèse protidique et lipidique. Spécialité : Glucagen, flacons injectables de 1 mg de glucagon base (voies SC, IM ou IV).

Indications

Malaises et comas hypoglycémiques par surdosage insulinaire. Tumeurs pancréatiques insulino-sécrétantes. Exploration des glycogénoses et de la sécrétion de l'insuline (test au glucagon). L'hypoglycémie secondaire à la prise d'alcool n'est pas corrigée par le glucagon et celle induite par les sulfamides hypoglycémiant peut être aggravée par le glucagon.

Posologie

Coma hypoglycémique : 0,5 à 2 mg par voie SC ou IM, à répéter si nécessaire après 20 minutes.

Voir Médicaments utilisables chez le nouveau-né, p. 398.

GLUCOCÉRÉBROSIDASE

Liste I.

Syn : bêta-glucocérébrosidase. Enzyme lysosomale assurant la dégradation des glucocérébrosides. Son déficit est en cause dans la maladie de Gaucher. L'enzyme recombinante, l'imiglucérase, est enrichie d'un radical mannose qui lui assure une capacité de captation par les lysosomes des cellules phagocytaires (macrophages). Spécialité : Cérézyme, solution pour perfusion IV à 400 UI.

Indication

Maladie de Gaucher, formes modérées à sévères de l'adulte et chez l'enfant (types I et III).

Posologie

60 UI/kg en perfusion IV lente (1 heure) tous les 15 jours. Dans les formes modérées, la posologie initiale peut être de 30 à 45 UI/kg tous les 15 jours. Après correction des anomalies, la dose peut être réduite à 30 UI/kg tous les 15, voire 21 jours.

Effets indésirables

Manifestations cutanées possibles (urticaire, prurit), lors des premières perfusions.

GLUCOSE

Syn : Dextrose. $\text{CH}_2\text{OH}(\text{CHOH})_4\text{CHO}$. Utilisé sous forme de solutés à 2,5, 5, 10, 15, 20, 30 et 50 % iso- ou hypertoniques. Osmolarité : 5,5 mOsm/g.

Indications

Apport nutritif (voir Alimentation artificielle), réhydratation dans les déshydratations globales et les déshydratations cellulaires, traitement des hypoglycémies.

Attention ! Les solutés hypertoniques sont mal tolérés par les veines. L'utilisation prolongée de solutés glucosés en perfusion expose à une hypophosphorémie et à une carence induite en vitamine B₁, qui doivent être compensées.

GLYCÉRINE

Syn : glycérol. $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$. Liquide soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther, le chloroforme et les huiles. Une cuillerée à soupe = 18 g.

Véhicule de pommades, collutoires, ainsi qu'en suppositoires et en lavements (40 à 60 g par 0,5 litre d'eau).

GnRH (ANALOGUES DE LA)

Ils se lient de façon prolongée au récepteur hypophysaire de la GnRH, entraînant une régulation négative du récepteur et une désensibilisation (inhibition de l'effet de stimulation des gonadotrophines). Après une stimulation initiale, ils ont un effet anti-gonadotrope, supprimant par conséquent les fonctions testiculaires chez l'homme et la sécrétion d'œstradiol et l'ovulation chez la femme. Cet effet est

réversible à l'arrêt du traitement. Spécialités nombreuses, utilisables en urologie et/ou en gynécologie : triptoréline (Décapeptyl), en ampoules SC à 0,1 mg et formes retard IM à 3 et 11,25 mg ; leuproréline (Énantone), formes retard IM à 3,75 mg et 11,25 mg ; buséréline (Suprefact) : SC, 1 mg/ml, flacons de 6 mg ; spray nasal à 100 µg/bouffée ; goséréline (Zoladex), implants injectables sous-cutanés à 10,8 mg ; nafaréline (Synarel), spray nasal à 200 µg/bouffée. Autres produits également disponibles : Bigonist, Eligard, Gonapeptyl.

Indications

1. Les cas où l'on recherche une inhibition des sécrétions gonadiques : puberté précoce (triptoréline, leuproréline), endométriose (dans ce cas, la durée du traitement est limitée à 6 mois), cancers de la prostate avec métastases, cancers du sein métastatiques hormono-dépendants de la femme pré-ménopausée. Injections d'une forme retard (mensuelles ou trimestrielles selon le produit) ou pulvérisations nasales quotidiennes.

2. Utilisation en procréation médicalement assistée (recueil d'ovocytes) : le but est de se libérer des sécrétions hypophysaires endogènes de la patiente afin de mener la maturation folliculaire sans interférence et d'éviter notamment la survenue de pics prématurés de LH. Ils peuvent être utilisés :

a) en protocole court, associés d'emblée aux hormones gonadotropes afin d'utiliser l'effet de stimulation initiale de l'agoniste (injection quotidienne d'agoniste et de gonadotrophines à partir du 2^e jour du cycle) ;

b) en protocole long visant à obtenir une désensibilisation hypophysaire avant de débiter la stimulation ovarienne : injection d'une forme retard d'un agoniste à J2 du cycle (ou en fin de phase lutéale) et début des injections de gonadotrophines une quinzaine de jours après.

Contre-indications

Grossesse, allaitement. Hypersensibilité connue au produit.

Effets indésirables

Ceux de la privation en hormones sexuelles en cas de traitement au long cours (en particulier la déminéralisation osseuse est appréciable après 6 mois de traitement). Bouffées de chaleur. Absence d'efficacité pour mauvaise résorption. Rares allergies au point d'injection.

GONADOLIBÉRINE

Syn : GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) ou LH-RH (LH-releasing hormone)

Décapeptide hypothalamique stimulant par sa sécrétion pulsatile (toutes les 90 minutes environ) la sécrétion hypophysaire de LH et FSH. On utilise la gonadoréline et les analogues de la GnRH (voir ce mot).

GONADORÉLINE

Liste I.

Identique à la GnRH naturelle. Spécialités : Stimu-LH et Relafact LH-RH. Lutreléf (poudre pour solution injectable, flacons de 0,8 et 3,2 mg) est adapté aux pompes pulsatiles du type Zykloamat Pulse.

Indications

Tests d'exploration hypophysaire et inductions de l'ovulation (voir p. 1730).

Induction de l'ovulation dans les aménorrhées hypothalamiques et suprahypothalamiques ne répondant pas au Clomid en perfusion IV. La voie sous-cutanée pulsatile par pompe (5-20 µg/pulse) est réservée aux stérilités par déficit hypothalamique avec intégrité hypophysaire.

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOIÉTIQUES

Syn : greffe de moelle. Conçues et mises au point sur des modèles animaux, les greffes de cellules-souches hématopoïétiques sont appliquées en clinique humaine selon plusieurs modalités et indications.

I. ALLOGREFFE

Syn : allogreffe myélo-ablative. Littéralement greffe de l'« autre », elle utilise les cellules d'un donneur, nécessairement histocompatible dans les systèmes HLA-A, -B et -D (voir p. 1587) avec celles du receveur.

1. Cette compatibilité est en pratique retrouvée dans la fratrie (une chance sur quatre pour chacun des frères et sœurs). Malgré ces précautions, il survient dans 60 % des allogreffes une réaction allogénique du « greffon contre l'hôte » (voir p. 729), sauf dans le cas de jumeaux vrais (isogreffe). L'organisation de registres de donneurs volontaires en France (France-greffe de moelle) et à l'étranger (Europe, États-Unis, Australie) permet parfois de trouver un donneur histocompatible en l'absence de fratrie compatible. Les réactions du greffon contre l'hôte ne sont guère plus sévères avec ce type de donneur depuis le typage HLA moléculaire.

Le développement récent de banques de cellules-souches issues de sang de cordon ombilical permet de conserver des cellules-souches de phénotypes rares, en complément des registres de donneurs. Leur accès immédiat permet de répondre à des indications urgentes. Le risque de réaction de greffon contre l'hôte est atténué.

2. Le conditionnement du receveur est fonction de la maladie médullaire. On utilise souvent une chimiothérapie par cyclophosphamide à forte dose associé au busulfan ou à une irradiation corporelle totale.

3. Le prélèvement du donneur est pratiqué sous anesthésie générale par ponctions multiples des ailes iliaques et du sternum. Il n'y a pas de complications, en particulier hématologiques. La collection de cellules-souches hématopoïétiques par mobilisation dans le sang est une alternative en cours de développement.

4. Après filtration, et éventuellement déplétion des lymphocytes T ou des hématies (l'incompatibilité ABO entre donneur et receveur ne contre-indique pas la greffe), les cellules mononuclées contenant les cellules-souches sont réinjectées au receveur par transfusion veineuse simple.

5. L'évolution est alors marquée par trois périodes :

a) les trois premières semaines où le patient, en aplasie, est exposé aux complications principalement infectieuses justifiant des techniques d'environnement protégé ;

b) l'activité hématopoïétique se restaure vers la 3^e semaine, mais plus d'une fois sur deux, en association avec une réaction aiguë de greffon contre l'hôte (voir p. 729) malgré la prévention par améthoptérine et ciclosporine (voir ces mots) ;

c) à partir du 3^e mois, domine le risque de réaction chronique du greffon contre l'hôte. Le déficit immunitaire est très lent à régresser et expose aux infections virales (surtout virus herpès).

Indications

Un tel programme thérapeutique n'a de chance d'aboutir que chez des sujets jeunes, âgés de moins de 55 ans : aplasies médullaires graves, leucémies aiguës en rémission, syndromes myélodysplasiques, maladie de Fanconi, affections génotypiques (ostéopétrose), déficits immunitaires. Dans certains syndromes lymphoprolifératifs (leucémies lymphoïdes chroniques, myélome, lymphome du manteau) non contrôlables par les

traitements usuels, ce type de greffe peut constituer une indication raisonnable. Dans la leucémie myéloïde chronique, l'allogreffe est aujourd'hui au second plan depuis l'avènement des inhibiteurs de tyrosine kinase.

II. AUTOGREFFE

C'est une « mise en réserve » du tissu hématopoïétique pendant une période de traitement lourd myélotoxique. Le prélèvement s'effectue chez le patient lui-même, est congelé (technique délicate), puis réinjecté en temps voulu.

Ce procédé ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques prometteuses : transfert de cellules « manipulées » (immunothérapie, thérapie génique) ou redifférenciées (transformation de cellules souches hématopoïétiques en cellules d'autres lignées).

Indications

Tumeurs malignes ou hématopoïétiques curables ou améliorables par très forte chimiothérapie (principalement myélome).

III. MINI ALLOGREFFE

Syn : allogreffe à conditionnement atténué ou non myélo-ablative. Allogreffe où le conditionnement du receveur est atténué, destiné à lui faire tolérer les cellules souches injectées sans chercher à l'élimination de sa propre hématopoïèse. Après la « greffe », se constitue un état de chimérisme hématopoïétique et lymphoïde, qui aboutit à une réaction de rejet des cellules du receveur par les lymphocytes du donneur. Cet effet « allogénique » peut provoquer l'élimination des cellules malignes du receveur si elles sont en quantité limitée.

Indications

Similaires à celles de l'allogreffe, mais étendues aux patients âgés de plus de 55 ans et jusqu'à 70 ans.

HALOFANTRINE

Liste II.

Antipaludique. Spécialité : Halfan, en comprimés à 250 mg et sirop à 20 mg/ml.

Indications

Traitement des accès palustres non compliqués à *Plasmodium falciparum* chloroquinorésistants, après contrôle électro-cardiographique.

Posologie

1. Adultes : 6 comprimés, à raison de 3 prises de 2 comprimés à 6 heures d'intervalle. Chez les patients non immunisés vis-à-vis du paludisme, une deuxième cure à demi-dose est conseillée après 7 jours d'intervalle.

2. Enfants : 24 mg/kg en 3 prises espacées de 6 heures.

Ce médicament ne pouvant être utilisé qu'en traitement curatif, une prophylaxie adaptée doit être instaurée si le risque de paludisme persiste après le premier traitement.

Effets indésirables

Allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsade de pointes (voir p. 478). Troubles digestifs associés ou non à une élévation transitoire des transaminases.

Contre-indications

Allongement congénital ou acquis de l'espace QT, ou d'antécédent familial d'allongement de QT. Grossesse et allaitement.

HALOPÉRIDOL

Liste I.

Neuroleptique. Dérivé de la butyrophénone. Spécialité : Haldol, en gouttes (halopéridol faible à 1 mg pour 40 gouttes ; halopéridol à 1 mg pour 10 gouttes), en ampoules pour la voie IM ou IV à 5 mg/ml, en comprimés à 1 et 5 mg, en IM pour la forme retard (halopéridol décanoate, ampoules à 50 mg d'halopéridol). Le triflupéridol (Tripéridol, gouttes à 1 ‰) est une formulation proche, ayant les mêmes effets.

Indications

États psychotiques aigus et chroniques. Antiémétique.

Posologie

1. Vomissements : 1 mg en 3 prises.
2. Psychoses avec agitation psychomotrice et syndrome délirant : 1 à 20 mg/jour ou 50 à 300 mg toutes les 4 semaines pour l'halopéridol décanoate.

Effets indésirables

Peut provoquer des paresthésies, crises excito-motrices, dystonies aiguës, hyperalgies, syndromes parkinsoniens améliorés par les anticholinergiques.

HÉMODIALYSE

Technique d'épuration extrarénale par dialyse extracorporelle du plasma contre une solution saline (dialysat) ayant une composition proche de celle du plasma humain.

1. La surface d'échange (dialyseur) est constituée par une membrane soit cellulosique (cuprophane), soit synthétique dite biocompatible (poly-acrylonitrile, polyamide, polysulfone). Les membranes se présentent sous forme de fibres creuses (capillaires) fabriquées industriellement.

2. Le générateur est la machine qui permet de pomper le sang du patient et de réaliser les échanges avec le dialysat. Le générateur est muni de dispositifs de contrôle et d'alarmes permettant de déceler les anomalies survenant sur les circuits sanguins et de dialysat. De très nombreux types de générateurs sont actuellement commercialisés.

3. À la dialyse elle-même, peut être ajoutée de façon contrôlée une ultrafiltration permettant de soustraire du sang du patient les quantités d'eau et de sodium voulues (notion de poids sec du patient).

4. L'hémodiafiltration est une technique particulière qui combine hémodialyse (transport par diffusion) et hémofiltration (transport par convection). Elle permet de mieux filtrer les substances de haut poids moléculaire que l'hémodialyse conventionnelle.

Indications

L'hémodialyse est utilisée pour le traitement des insuffisances rénales aiguës et chroniques. Elle peut être conduite dans des établissements de santé (publics ou privés), à domicile ou dans des centres d'autodialyse : chaque séance d'hémodialyse dure environ 4 heures, 3 fois par semaine. La dialyse quotidienne courte est une alternative.

Voir Dialyse péritonéale, Fistules artérioveineuses et Surveillance d'un patient en hémodialyse chronique.

HÉPARINES ET HÉPARINOÏDES

Liste I.

Mucopolysaccharides acides de structure hétérogène, composés essentiellement de glucosamine et d'acide glucuronique. Les héparines exercent leurs propriétés par combinaison d'une séquence pentasaccharidique spécifique avec l'antithrombine III (cofacteur de l'héparine). Le complexe ainsi formé inhibe les sérines protéases, principalement la thrombine (IIa) et le facteur Stuart activé (Xa). L'affinité pour ces facteurs dépend du poids moléculaire des chaînes liées à l'antithrombine III : plus elles sont courtes, plus l'activité anti-IIa décroît et ne subsiste pour le pentasaccharide que l'activité anti-Xa.

Ces propriétés des héparines s'exercent *in vitro* et *in vivo* :

1. L'héparine allonge le temps de céphaline par un effet dit anticoagulant qui dépend surtout de l'activité anti-IIa.

2. Les propriétés antithrombotiques *in vivo* semblent dépendre autant de l'effet anti-Xa que de l'effet anti-IIa. On a ainsi émis l'hypothèse que l'action antithrombotique pouvait être favorisée aux dépens de l'action anticoagulante en utilisant des héparines de faible poids moléculaire. L'expérience clinique a partiellement confirmé cette hypothèse en reconnaissant aux héparines de faible poids moléculaire une dissociation des deux effets. Cette distinction reste néanmoins fragile aux doses dites thérapeutiques curatives et dépend étroitement des conditions d'étude *in vitro* des activités anti-Xa et anti-IIa.

I. HÉPARINES « STANDARD »

Les principales préparations utilisables en clinique sont extraites du poumon de bœuf ou de l'intestin de porc. Spécialités : voir le tableau 51. Pour éviter toute confusion de posologie, toujours prescrire l'héparine standard en unités par 24 heures. Les pommades, suppositoires et glossettes contenant de l'héparine n'ont aucune activité anticoagulante.

Tableau 51. — Héparines « standard ».

DCI	SPÉCIALITÉS	PRÉSENTATION	VOIE	POSOLOGIE*
Héparine sodique	Héparine Choay	sol inj à 5 000 UI/ml (flacons de 1 et 5 ml)	IV	500 UI/kg/j
	Héparine sodique Panpharma	sol inj à 2 500 UI/1 ml ou 25 000 UI/5 ml (flacons de 5 ml)	IV	500 UI/kg/j
	Héparine Soludia**	sol inj à 333 UI/ml (flacons de 5, 30 et 250 ml) ou à 666 UI/ml (flacons de 100 ml)	IV	135 UI/min**
Héparine calcique	Calciparine	sol inj à 25 000 UI/ml (flacons de 0,2, 0,3, 0,5, 0,8 et 1 ml)	SC	500 UI/kg/j

* En traitement curatif.

** Forme destinée à l'hypocoagulabilité des circulations extracorporelles.

Indications

Traitement curatif de la maladie thrombo-embolique veineuse, de la phase aiguë des thromboses artérielles. Traitement préventif des thromboses veineuses. Établissement de circuits extracorporels (CEC, reins artificiels, cytapphéreses et plasmaphéreses). Traitement d'appoint du syndrome de défibrination par coagulation intravasculaire (indication très discutée).

Posologie

1. Traitement curatif : doses de l'ordre de 500 U/kg/j, dont 50 UI/kg en dose de charge. L'administration par pousse-seringue électrique en continu est le procédé de choix. À défaut, elle peut être administrée par voie IV discontinue (intervalles de 2 à 3 heures) ou SC (toutes les 8 à 12 heures).

2. Traitement préventif de la thrombose veineuse chez les sujets à risque (insuffisants cardiaques alités, suites de chirurgie orthopédique) : doses plus faibles, de l'ordre de 5 000 UI d'une héparine calcique par voie SC toutes les 12 heures ou d'une héparine de bas poids moléculaire (voir ci-dessous).

Surveillance biologique

L'hypocoagulabilité est contrôlée biologiquement par le temps de céphaline activée, qui doit être entre 2 et 3 fois celui d'un plasma témoin. La détermination de « l'héparinémie » est utilisée par certains, mais n'offre pas d'avantage réel par rapport au temps de céphaline activée (l'héparinémie n'est pas un dosage biologique, mais simplement la dilution du plasma testé pour laquelle le temps de thrombine n'est plus allongé).

Attention ! Les prélèvements destinés au contrôle biologique de l'hypocoagulabilité doivent obéir à des règles très strictes : faits au bras opposé à celui recevant la perfusion, sur citrate de sodium 3,8 %, 0,5 ml pour 4,5 ml de sang, obtenir un jet franc.

L'heure du prélèvement est indifférente pour les traitements veineux continus. Pour les traitements discontinus, choisir un temps intermédiaire entre deux injections.

Antidote

Sulfate de prolamine ; 1 mg de sulfate de protamine neutralise 100 UI d'héparine (efficacité immédiate).

Contre-indications

Suites d'intervention sous-durales (cérébrales, rachidiennes). Ulcère digestif en évolution.

Effets indésirables

1. Thrombopénie, justifiant une surveillance des plaquettes dans les premiers jours du traitement.

2. Complications hémorragiques : elles sont le fait d'associations morbides méconnues (ou négligées) ou d'une surveillance biologique inadéquate.

3. L'ostéoporose est un incident exceptionnel des traitements au long cours.

II. HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE

Leur activité s'exerce surtout par neutralisation des facteurs de coagulation IIa et Xa. Cet effet biologique n'est mesurable que par une méthode appropriée utilisant une technique amidolytique et un substrat étalon international. Les différentes spécialités disponibles sont listées dans le tableau 52.

Tableau 52. — Héparines de bas poids moléculaire.

DCI	SPÉCIALITÉ, PRÉSENTATION	THROMBOSE	PRÉVENTION (SELON RISQUE)
Daltéparine	Fragmine, amp 2 500, 5 000, 7 500, 10 000 UI	100 UI/kg/12 h	Modéré : 2 500 UI/24 h Élevé : 5 000 UI/24 h
Enoxaparine	Lovenox (10 000 UI/ml), amp 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1 et 3 ml	100 UI/kg/12 h	Modéré : 2 000 UI/24 h Élevé : 4 000 UI/24 h
Nadroparine	Fraxiparine (9 500 UI/ml), amp 0,2, 0,3, 0,4, 0,6, 0,8 et 1 ml	171 UI/kg/24 h	Modéré : 2 850 UI/24 h Élevé : 38 UI/kg/24 h (J-1 à J3), puis 57 UI/kg/24 h
	Fraxodi (19 000 UI/ml), amp 0,6, 0,8 et 1 ml	171 UI/kg/24 h	—
Réviparine	Clivarine (5 726 UI/ml), amp 0,25, 0,6 et 0,9 ml	71 UI/kg/12 h	Modéré : 1 432 UI/24 h (0,25 ml) Élevé : 3 436 UI/24 h (0,60 ml)
Tinzaparine	Innohep (10 000 UI/ml), amp 0,25, 0,35, 0,45 et 2 ml	175 UI/kg/24 h	—

Les unités signalées dans ce tableau se réfèrent à l'activité anti-Xa.

La pharmacocinétique des héparines de bas poids moléculaire est variable. Elles doivent être injectées par voie sous-cutanée, et non intramusculaire. Leur passage transplacentaire est nul.

Indications

Prévention des thromboses veineuses. Traitement curatif de la thrombose veineuse.

Posologie

Voir tableau 52.

En cas de traitement curatif de la thrombose veineuse, une surveillance de l'activité biologique est nécessaire. L'hypocoagulabilité n'est pas corrélée avec l'efficacité antithrombotique. Faute de mieux, on propose de fixer la zone thérapeutique entre 0,5 et 1 UI anti-Xa/ml.

Effets indésirables

Les mêmes qu'avec les héparines standards : une thrombopénie peut être observée à partir du 3^e jour et justifie la surveillance systématique des plaquettes. En cas d'hypocoagulabilité accidentelle, l'antidote est ici aussi le sulfate de protamine (1 mg pour 100 unités anti-Xa).

III. HÉPARINOÏDES

Substances exerçant une activité anti-Xa, et peu ou pas d'activité antithrombine. Leur intérêt est surtout l'absence (théorique) de réactivité croisée avec les héparines « standard » et fractionnées dans le cas de thrombocytopénies induites par l'héparine. Cet avantage ne paraît pas aussi clair en pratique. L'inconvénient majeur de ces produits est celui de leur neutralisation en cas de surdosage : le sulfate de protamine, la desmopressine, l'acide epsilon aminocaproïque, les transfusions de plasma frais décongelé n'ont guère d'efficacité dans ce cas.

Le danaparoïde est un mélange de glycosaminoglycanes (héparane, dermatane et chondroïtine sulfates) doté d'une activité sélective anti-facteur X et d'une faible affinité pour l'antithrombine III. La demi-vie de l'activité anti-Xa est de 25 heures. Spécialité : Orgaran, solution injectable 1 250 UI/ml (flacons de 0,6 ml à 750 UI).

Indications et posologie

1. Prophylaxie de la maladie thromboembolique : 750 UI (adultes) ou 30 UI/kg (enfants), par voie SC, deux fois par jour.

2. Cathétérisme cardiaque, embolectomie artérielle : 2 500 UI (3 750 UI si poids > 90 kg) en bolus IV, puis 150 à 200 UI/heure par voie IV continue.

3. Séances d'hémodialyse : 2 500 UI (poids < 55 kg) à 3 750 UI (poids > 55 kg) dans le circuit artériel.

Surveillance

Par l'activité anti-Xa comme pour les héparines fractionnées.

Effets indésirables

Réactivité croisée avec les héparines chez 10 % des patients ayant développé une thrombopénie induite par l'héparine.

IV. ANTI-Xa DE SYNTHÈSE

L'inhibition de l'activité anti-Xa est encore plus spécifique avec le fondaparinux, pentapolysaccharide de synthèse dépourvu de réactivité croisée avec les héparines et héparinoïdes. Sa demi-vie est de 17 heures. Spécialité : Arixtra, solution injectable par voie SC à 12,5 mg/ml (présenté en seringues de 0,4, 0,6 et 0,8 ml).

Indications et posologie

Maladie thromboembolique veineuse : 7,5 mg (poids < 100 kg) à 10 mg (poids > 100 kg), en une injection quotidienne jusqu'à efficacité d'un traitement antivitamine K introduit précocement.

Contre-indications

Endocardite bactérienne, insuffisance rénale sévère, grossesse (possible passage transplacentaire).

Effets indésirables

Surdosage : pas d'antidote connu.

Voir Médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384 et Médicaments et allaitement, p. 396.

HORMONE CORTICOTROPE

Liste I.

Syn : ACTH, adrénocorticotrophine, corticotrophine. Sécrétée par les cellules basophiles de l'antéhypophyse. Il n'existe plus de spécialité française de la molécule complète de 39 acides aminés. Seul est commercialisé le tétracosactide (Synacthène), fragment 1-24 de l'ACTH. Ampoules injectables : Synacthène immédiat 0,25 mg (IV ou IM) et Synacthène retard 0,5 ou 1 mg (IM).

Indications

1. Ce sont celles de la corticothérapie, puisque l'ACTH stimule la sécrétion cortico-surrénalienne (sauf dans la maladie d'Addison). Le contrôle de la posologie étant plus aléatoire que celui de la cortico-

thérapie, cette dernière est plus habituellement utilisée si le traitement doit se prolonger.

2. Il est inutile et illogique d'utiliser l'ACTH pour relancer la glande surrénale après une corticothérapie prolongée, puisque c'est la sécrétion d'ACTH qui est bloquée.

3. Test au Synacthène : très utilisé pour apprécier la fonction corticossurrénale (voir p. 1696).

Posologie

0,25 à 2 mg/j selon les indications (posologie forte dans les œdèmes cérébraux d'origine tumorale).

Effets secondaires

Ceux de la corticothérapie. Choc anaphylactique (très rare).

HORMONE PARATHYROÏDIENNE

Liste I.

Syn : Parathormone, PTH. Synthétisée par les cellules principales des glandes parathyroïdes, cette protéine de 84 acides aminés joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme phosphocalcique. Produite selon la technique de l'ADN recombinant. Spécialités :

1. Preotact (hormone recombinante complète), sous forme de poudre et solvant à 100 µg pour injection SC (stylo injecteur).

2. Forsteo (tériparatide, identique à la séquence des 34 acides aminés constituant l'extrémité amino-terminale de la parathormone humaine endogène), en cartouches de 28 doses contenant 20 µg de tériparatide par dose, pour la voie sous-cutanée.

Indications

Ostéoporose post-ménopausique, chez la femme à haut risque de fracture. Une réduction significative des fractures vertébrales, mais pas des fractures de hanche, a été démontrée.

Posologie

Hormone recombinante complète : 100 µg une fois par jour, en injection sous-cutanée dans l'abdomen. Durée maximale du traitement recommandée : 24 mois. Tériparatide : 20 µg/jour en injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen, pour une durée totale maximum de 18 mois. Apport de calcium et de vitamine D, si les apports alimentaires sont insuffisants.

Précautions d'emploi

Chez les patientes traitées Proteact pour la première fois : un dosage des taux sériques et urinaires de calcium après 1, 3 et 6 mois est recommandé. Ce dosage doit être fait au moins 20 heures après la dernière injection. Il n'est pas nécessaire avec le tériparatide.

Contre-indications

Le tériparatide est contre-indiqué en cas d'hypercalcémie ou d'insuffisance rénale sévère.

Événements indésirables

Représentés essentiellement par le risque d'hypercalcémie et d'hypercalciurie. Une hypercalcémie modérée est fréquente dans les 20 premières heures après injection.

HORMONE SOMATOTROPE

Liste I.

Syn : hormone de croissance, GH, STH. Elle s'obtient actuellement par génie génétique. Spécialités : Genotonorm, Maxomat, Norditropine, NutropinAq, Saizen, Umatrope, Zomacton, présentées en flacons de poudre à dissoudre pour injections sous-cutanées.

Indications

1. Chez l'enfant : déficit en hormone de croissance prouvé avec retard statural important ; petite taille du syndrome de Turner et de l'insuffisance rénale chronique, avec âge osseux inférieur à 12 ans ; retard de croissance intra-utérin non rattrapé après 4 ans (syndrome de Prader-Willi).

2. Chez l'adulte : déficit en hormone de croissance prouvé.

Posologie

1. Déficit en GH de l'enfant : 0,025-0,035 mg/kg/j (injections quotidiennes, facilitées par les stylos injecteurs). Syndrome de Turner et insuffisance rénale : 0,05 mg/kg/j.

2. Déficit en GH de l'adulte : 0,15-0,3 mg/j, adapté selon le taux d'IGF1, en dépassant rarement 1 mg/j.

Contre-indication

Tumeur hypophysaire ou résidu tumoral après exérèse.

HORMONES GONADOTROPES

Liste I.

Syn : gonadotrophines, gonadostimulines. Ces hormones sont de deux types : folliculostimulante (FSH), déclenchant chez la femme la croissance du follicule et chez l'homme la spermatogenèse ; lutéinisante (LH), provoquant chez la femme la sécrétion folliculaire, l'ovulation, puis la sécrétion du corps jaune, et chez l'homme la sécrétion de testostérone. Il existe plusieurs spécialités injectables par voie IM.

1. Gonal-f (75, 300, 450 et 900 UI) et Puregon (50, 75, 150, 300, 600 et 900 UI) : FSH recombinante.

2. Menogon (75 UI de FSH/75 UI de LH) et Fostimon (75 et 150 UI de FSH) : préparations extraites des urines de femmes ménopausées (hMG).

3. Luveris (75 UI) : LH recombinante.

4. Ovitrelle (250 µg) : gonadotrophine chorionique (hCG) recombinante en substitut de LH.

5. Gonadotrophine chorionique endo (hCG) extraite d'urine de femme enceinte (1 500 et 5 000 UI/ml).

Indications et posologie

1. hCG : test d'exploration gonadique (5 000 UI IM chez l'homme adulte), traitement médical d'essai en cas d'ectopie testiculaire en période prépubertaire, déclenchement de l'ovulation, stimulation du corps jaune.

2. FSH et LH (ou hCG) :

a) *chez la femme* : déclenchement de l'ovulation (3 à 5 000 UI IM) dans les cycles induits par FSH ou hMG et soutien lutéal (1 500 UI \times 3) chez les femmes en aménorrhée après induction de l'ovulation. Attention au surdosage. Usage réservé aux centres spécialisés, capables d'assurer une surveillance quotidienne, clinique, échographique et hormonale des ovaires, qui guide la posologie ;

b) *chez l'homme* : induction et stimulation de la spermatogénèse, en cas d'insuffisance gonadotrope. Traitement long (en général 6-24 mois), doses approximatives : 225 à 700 UI de FSH/semaine et 3 000 à 5 000 UI de hCG/semaine.

3. hMG : induction de l'ovulation en cas de désir de grossesse dans les aménorrhées hypophysaires ou les aménorrhées hypothalamiques et supra-hypothalamiques après échec du Clomid ou de la GnRH.

Effets secondaires

Hyperstimulation ovarienne avec rupture de kystes ovariens, grossesses multiples. Gynécomastie chez l'homme.

HORMONES THYROÏDIENNES

Liste II.

Les principales hormones thyroïdiennes sont la L-thyroxine (L-T4) et la L-triiodothyronine (L-T3). Les spécialités actuellement disponibles sont présentées dans le tableau 53.

Tableau 53. — Hormones thyroïdiennes.

DCI	SPÉCIALITÉS	PRÉSENTATIONS	DEMI-VIE
Lévothyroxine (sodique) (L-T4)	Lévothyrox L-thyroxine Serb	cp 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 et 200 µg sol buv 5 µg/goutte, sol IV 200 µg (hôpitaux)	7 j
Liothyronine (sodique) (L-T3)	Cynomel	comprimés à 25 µg	1 j
L-T3 + L-T4	Euthyral	L-T3 (20 µg) + L-T4 (100 µg)	—
Tiratricol*	Téatrois	cp 0,35 mg	6 h

* Frénateur de la TSH, ne peut être utilisé en traitement substitutif.

Indications

1. Traitement substitutif de l'hypothyroïdie, primaire ou d'origine hypophysaire. Goitre (traitement frénateur discuté).

2. Tiratricol (acide tri-iodoacétique) : métabolite mineur de T3 qui freine la TSH ; indications rares (notamment insensibilité hypophysaire à la T4).

Posologie

1. Dose substitutive habituelle de L-thyroxine :

a) chez l'adulte, 100-150 µg/j rarement supérieure à 250 µg/j (obèses). Augmentation progressive de la dose en cas d'hypothyroïdie profonde : paliers rapides chez le sujet jeune (dose optimale atteinte en 2 à 3 mois), paliers lents (10-25 µg/mois) chez le sujet âgé ou coronarien ;

b) chez le nouveau-né, 5-6 µg/kg/j (prise en charge par spécialiste) ;

c) chez l'enfant, environ 3 µg/kg/j, dose guidée par la surveillance.

2. La L-T3 est moins utilisée pour substituer une hypothyroïdie en raison de sa demi-vie brève. Elle est surtout utilisée (50 à 100 µg/j) pour raccourcir la période de sevrage en L-T4 nécessaire avant un traitement par iode radio-actif dans les cancers thyroïdiens différenciés.

HUILE DE CADE

Extraite par pyrogénéation du *Juniperus oxycedrus*. Spécialités : Caditar, solution à 35 % (flacon de 250 ml) à diluer pour application cutanée ; Laccoderme, pommade à 6 % (contient aussi 6 % d'huile de Jusquiame et 0,9 % d'acide salicylique).

Indications

Parakératoses du cuir chevelu, psoriasis, eczémas chroniques.

Posologie

En application cutanée 2 fois par jour (pommade) ou en bains (solution à diluer à raison de 2 à 4 cuillerées à soupe pour une baignoire).

Sur le cuir chevelu, à appliquer le soir raie par raie, 3 fois par semaine. À faire suivre d'un shampoing le lendemain matin.

HUILE DE CHAIR DE POISSON

Agit sur la synthèse hépatique des triglycérides. En capsule à 1 g d'acides gras polyinsaturés (oméga 3). Spécialité : Ysomega (60 % d'acide éicosapentaénoïque et acide docosahexaénoïque).

Indications

Hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte lorsqu'un régime adapté et assidu s'est révélé insuffisant.

Posologie

1 g à chacun des 3 repas.

Effets indésirables

Risque hémorragique, par augmentation du temps de saignement.

Interactions médicamenteuses

Anticoagulants oraux.

HUILE D'OLIVE

Surtout formée d'éther trioléique de la glycérine. Une cuillère à soupe = 12 g.

Indications

Laxatif et cholagogue.

Posologie

12 à 50 g par voie buccale ou en lavements.

HUILE DE PARAFFINE

Syn : huile de vaseline. Provient de la distillation, après purification, de la partie terminale (huiles lourdes) du distillat du pétrole. Insoluble dans l'eau et l'alcool, soluble dans les solvants des graisses.

Indications

Laxatif mécanique, lubrifiant.

Posologie

1 à 2 cuillerées à soupe soit le soir, soit pendant le cours des repas. Peut être mélangée à des mucilages, ce qui éviterait les « fuites » gênantes que présentent certains sujets.

Attention ! L'huile de paraffine diminue l'absorption de certains médicaments, notamment des antivitamines K.

HYDRAZINO-PHTALAZINES

Liste II.

Série de corps dotés d'une forte activité antihypertensive : augmentation du débit cardiaque et diminution des résistances périphériques, débit de filtration glomérulaire inchangé. Demi-vie plasmatique de 3 à 4 heures. Synergie avec tous les autres antihypertenseurs. Spécialités : Nepressol (sulfate de la 1-4dihydrazinophthalazine), en comprimés à 25 mg. Une forme injectable est disponible en ampoules à 25 mg par l'intermédiaire des Pharmacies hospitalières.

Indication

Hypertension artérielle, mais d'autres médicaments sont préférés en première intention. Utilisées dans certaines pré-éclampsies sévères.

Posologie

Débuter par des doses faibles (25 mg en 4 prises), progressives (au bout de 3 semaines, ne pas dépasser 150 mg en 4 prises).

Contre-indication

Insuffisance coronarienne.

Incidents

Crises d'angor, iléus paralytique, céphalées, nausées, vomissements, tachycardie, lupus érythémateux disséminé après traitement prolongé : l'arrêt du traitement suffit le plus souvent à obtenir la guérison).

Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

HYDROCORTISONE

Liste I.

Composé F de Kendall : 17-OH-corticostérone. Glucocorticoïde principal sécrété par la corticosurrénale. Hormone indispensable à la vie.

Existe sous forme de comprimés à 10 mg et sous forme injectable : hémisuccinate en solution injectable (100 et 500 mg), et dans de nombreuses spécialités à action locale.

Indications

Traitement substitutif d'une insuffisance surrénale lente (voir Maladie d'Addison, Insuffisance hypophysaire et Insuffisance surrénale aiguë). État de choc (voie IV). En général, celles de la corticothérapie, locale ou générale.

Effets secondaires

Ceux des corticoïdes (voir ce mot).

HYDROQUINIDINE

Liste I.

Alcaloïde du quinquina. Anti-arythmique de la classe 1a. Efficace aux niveaux supraventriculaire et ventriculaire. Dépresseur modéré de la contractilité et de la conduction. Vagolytique. La durée d'action est de 8 à 12 heures. Spécialité : Sérécór (chlorhydrate d'hydroquinidine), en gélules LP à 300 mg.

Indications

Prévention des récides d'arythmies documentées : fibrillation atriale, rythme réciproque en particulier du syndrome de Wolff-Parkinson-White, tachycardie ventriculaire. Son efficacité pour prévenir la mort subite du syndrome de Brugada est en cours d'évaluation.

Posologie

2 à 4 gélules en 2 prises quotidiennes.

Contre-indications

Syndromes du QT long. Antécédent de flutter atrial en raison du risque de ralentissement du cycle atrial avec conduction en 1 sur 1 aux ventricules. Troubles de conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire même mineurs. Myasthénie.

Incidents et accidents

Hypersensibilité (ou idiosyncrasie) à dépister systématiquement par un électrocardiogramme après la première gélule : un allongement des espaces PR ou QRS doit faire arrêter immédiatement le traitement. Torsades de pointes, en cas d'allongement de l'espace QT favorisé par une hypokaliémie. Troubles de conduction. Purpura thrombopénique. Diarrhée.

HYDROXOCOBALAMINE

Antidote des cyanures avec lesquels elle forme de la cyanocobalamine. Atoxique et filtrable par le rein. Spécialités : Cyanokit, poudre pour perfusion (flacon de 2,5 g) et Dodécavit (acétate), solution injectable par voie IM à 0,5 mg/ml (6 ampoules de 2 ml).

À visée hématologique, dans les déficits en vitamine B₁₂ (voir Vitamine B₁₂).

Indications

1. Intoxications suspectées par le cyanure, ses sels et les produits cyanogènes.

2. Déficits en vitamine B₁₂, notamment en cas de manifestation d'intolérance à la cyanocobalamine.

Posologie

1. Au stade d'acidose lactique, de coma persistant sous oxygène, sans perturbation des paramètres vitaux : chez l'adulte, 5 g par voie IV en 20 minutes ; chez l'enfant, 70 mg/kg par voie veineuse.

2. Au stade d'altération des fonctions vitales (bradypnée, apnée, hypotension, état de choc, arrêt cardiaque) : renouveler une fois cette dose chez l'adulte et chez l'enfant.

Effets secondaires

Constamment : coloration rosée de la peau et des muqueuses. Couleur rouge-bordeau des urines qui peut inquiéter des personnes non averties et faire redouter une hémolyse ou une rhabdomyolyse massive. Par ailleurs excellente tolérance, même chez les sujets non intoxiqués par le cyanure.

Rarement : hypertension artérielle transitoire, acné.

HYDROXYCHLOROQUINE

Antipaludéen de synthèse (amino-4-quinoléine). Spécialité : Plaquenil, en comprimés à 200 mg.

Indications

Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Lupus érythémateux disséminé. Lupus cutané.

Posologie

400 à 600 mg/j en traitement d'attaque ; 200 à 400 mg/j en traitement d'entretien.

Contre-indications

Rétinopathie ; allergie aux dérivés de la chloroquine.

Effets secondaires

Troubles digestifs. Dépôts cornéens réversibles. Rétinopathie irréversible. Nécessité d'une surveillance ophtalmologique régulière (examen à la lampe à fente ; électrorétinogramme).

HYDROXYURÉE

Liste I.

Antimétabolite inhibiteur de la ribonucléotide réductase, intervenant dans la synthèse des acides nucléiques, utilisé comme agent cytostatique. Peut augmenter la concentration intra-érythrocytaire de l'hémoglobine fœtale, facteur limitant le risque de falciformation chez les sujets drépanocytaires homozygotes, et les besoins transfusionnels dans les thalassémies sévères. Spécialité : Hydréa, capsules de 500 mg.

Indications

1. Syndromes myéloprolifératifs chroniques, splénomégalie myéloïde, thrombocytemies, maladie de Vaquez. Leucémie myéloïde chronique : n'est plus utilisée que comme appoint ou chez des sujets très âgés et tolérant mal les inhibiteurs de tyrosine kinase.
2. Drépanocytose homozygote, thalassémies sévères.

Posologie

Traitement d'attaque : 25 à 50 mg/kg/j per os. Traitement d'entretien : 10 à 25 mg/kg/j. Utiliser des doses plus faibles au cours de la splénomégalie myéloïde, de la drépanocytose et des thalassémies : 5 à 15 mg/kg/j. Nécessité d'une surveillance hématologique stricte. Maintenir une diurèse suffisante et associer l'allopurinol lors du traitement d'attaque.

Effets secondaires

Hypoplasie médullaire, macrocytose, nausées, dyschromatonychie, douleurs abdominales, hyperuricémie, aphtes, sécheresse cutanée.

Contre-indication

Grossesse.

HYPNOTIQUES

Médicaments de l'insomnie, ils agissent soit directement sur la vigilance (hypnotiques vrais : l'hydrate de chloral n'est plus utilisé) soit indirectement par une détente psychique et physique (anxiolytiques), voire un désintérêt (neuroleptiques). Ils appartiennent à plusieurs groupes chimiques hétérogènes comprenant

des hypnotiques purs et des substances neuroleptiques ou anxiolytiques pouvant être utilisées comme hypnotiques simples. Les barbituriques ne sont plus utilisés comme hypnotiques en raison de leurs effets indésirables.

Leur prescription est limitée à 4 semaines (sauf le Nopron et le Phénergan, limités à 5 jours).

Les principaux hypnotiques, leurs caractéristiques pharmacologiques ainsi que leur posologie sont listés dans le tableau 54.

Tableau 54. — Principaux hypnotiques actuellement disponibles.

CLASSES	DCI	SPÉCIALITÉ, PRÉSENTATION	PIC PLASMATIQUE	DEMI- VIE	POSOLOGIE /j
Benzodia- zépinés	Loprazolam	Havlane, cp 1 mg	1 h	8 h	1 mg
	Nitrazépam	Mogadon, cp 5 mg	2-3 h	16-48 h	5 mg
	Lormétazépam	Noctamide, cp 1 et 2 mg	3 h	10 h	1-2 mg
	Témazépam	Normison, cp 10 et 20 mg	45 min-4 h	5-8 h	10-20 mg
	Estazolam	Nuctalon, cp 2 mg	2,6 h	17 h	2 mg
	Flunitrazépam	Rohypnol, cp 1 mg	1 h	16- 35 h	0,5-1 mg
Appa- rentés aux Benzodia- zépinés	Zolpidem	Ivadal, Stilnox, cp 10 mg	0,5-3 h	0,7- 3,5 h	10 mg
	Zopiclone	Imovane, cp 3,75 et 7,5 mg	1,5-2 h	5 h	3,75- 7,5 mg
Antihista- miniques H1 et dérivés	Niaprazine	Nopron, sirop 5 mg/5 ml	1 h	96 h	5-20 mg
	Doxylamine	Donormyl, Lidene, Noctyl, cp 5 mg	1-2 h	10 h	7,5-15 mg
	Alimémazine	Théralène, cp 15 mg, sirop 2,5 mg/5 ml et 5 mg/10 ml, sol 1 mg/goutte	1-2 h	6-8 h	5-20 mg
	Prométhazine	Phénergan, cp 25 mg	1,5-3 h	10- 15 h	25-50 mg
	Acéprométazine- méprobamate	Mépronizine, cp associant 400 mg de méprobamate et 10 mg d'acéprométazine	1-3 h	6-16 h	1-2 cp
	Acépromazine- acéprométazine- clorazépate	Noctran, cp associant 10 mg de clorazépate, 0,75 mg d'acépromazine et 7,5 mg d'acéprométazine	1 h	30- 150 h	1 cp

HYPOGLYCÉMIANTS DE SYNTHÈSE

Liste I.

Série de corps utilisés par voie buccale pour le traitement du diabète. Il existe six classes d'hypoglycémiantes oraux (tableau 55) :

Tableau 55. — Médicaments hypoglycémiantes de synthèse.

CLASSE	DCI	SPÉCIALITÉ, PRÉSENTATION	DURÉE D'ACTION	ÉLIMINATION
Sulfamides hypoglycémiantes	Glipizide	Glibénèse, cp 5 mg	20 h	Hépatique et rénale
		Ozidia, cp LP 5 et 10 mg	> 24 h	Hépatique et rénale
	Glibornuride	Glutril, cp 25 mg	> 24 h	Hépatique et rénale
	Glibenclamide	Daonil, cp 1,25, 2,5 et 5 mg	> 24 h	Hépatique et rénale
	Gliclazide	Diamicron, cp 30 et 80 mg	> 24 h	Hépatique et rénale
	Carbutamide	Glucidoral, cp 500 mg	24 à 36 h	Hépatique et rénale
Biguanides	Metformine	Glucophage, cp 500 mg Stagid, cp 700 mg	> 24 h	Hépatique et rénale
Glinides	Répaglinide	Novonorm, cp 0,5, 1 et 2 mg	3-4 h	Hépatique
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	Ascarbose	Glucor, cp 50 et 100 mg	6 à 10 h	Hépatique
	Miglitol	Diastabol, cp 50 et 100 mg	6 à 10 h	Hépatique
Glitazones	Pioglitazone	Actos, cp 15 et 30 mg	> 24 h	Hépatique et rénale
Gliptines	Sitagliptine	Januvia, cp 100 mg	24 h	Rénale

1. les *biguanides*. Son seul représentant est la metformine. Elle a pour effet principal la réduction de la gluconéogenèse hépatique. La captation musculaire du glucose est discrètement accrue. Elle ne présente aucun sur l'insulino-sécrétion et donc aucun risque d'induire une hypoglycémie ;

2. les *sulfamides* (hypoglycémiantes). Leur effet principal est une stimulation de la sécrétion d'insuline par le pancréas, encore présente chez les diabétiques de type 2. Le risque est donc une hypoglycémie par sécrétion inappropriée d'insuline, risque important surtout au début de la maladie car au fil des années, la capacité insulino-sécrétoire et la réponse des cellules B aux sulfamides s'émoussent et le diabète devient insulino-nécessitant. Les sulfamides se lient spécifiquement au récepteur des sulfonylurées sur la membrane des cellules bêta. On classe les sulfamides en fonction :

a) de leur puissance. Le moins puissant est le glipizide (Glibénèse) et le plus puissant est le glibenclamide (Daonil, Euglucan). Le Daonil, en raison de sa liaison prolongée aux récepteurs, comporterait un risque plus élevé d'hypoglycémie que les autres sulfamides hypoglycémiantes ;

b) de leur durée d'action. En raison des métabolites actifs et des modes de liaison aux récepteurs, la durée d'action des sulfamides hypoglycémiantes est prolongée sans

relation étroite avec leur demi-vie biologique. On peut considérer en pratique que tous les sulfamides hypoglycémians peuvent être pris en monoprise ;

3. les *glinides*. Le répaglinide (Novonorm) est le seul représentant de cette classe. Il partage avec les sulfamides la liaison au même récepteur des sulfonylurées, mais sur un site voisin. Il n'y a pas lieu d'associer glinides et sulfamides. L'intérêt des glinides repose sur leur action plus rapide et plus courte, permettant de mieux contrôler l'hyperglycémie post-prandiale. Ils comportent un risque d'hypoglycémie plus faible que le glibenclamide ;

4. les *inhibiteurs de l'alpha-glucosidase*. Ils bloquent la digestion des disaccharides et écrêtent les pics hypoglycémiques postprandiaux, mais engendrent des flatulences gênantes. Ils ne comportent pas de risque d'hypoglycémie ;

5. les *glitazones*. Elles stimulent la différenciation adipocytaire sous-cutanée, entraînant une diminution du taux d'acides gras libres et une augmentation du taux d'adiponectine. Ce faisant, elles favorisent la captation musculaire du glucose et diminuent la production hépatique du glucose. Au niveau du foie, elles ont une action synergique avec la metformine. Elles ne comportent pas de risque d'hypoglycémie. En revanche, elles favorisent la prise de poids avec une augmentation du tissu adipeux et une rétention hydrosodée ;

6. les *gliptines*. Elles inhibent la dipeptylpeptidase 4, qui physiologiquement dégrade en quelques minutes le *glucagon-like peptide 1* (GLP-1). Le GLP-1 est une hormone sécrétée par l'intestin ayant un effet incrétine, c'est-à-dire un effet potentialisateur de la sécrétion d'insuline provoquée par l'hyperglycémie. Les gliptines sont donc des insulino-sécréteurs glucose-dépendants, et ne comportent pas de risque d'hypoglycémie en dehors de leur association aux sulfamides. Leur durée d'action de 24 heures permet une monoprise. Ils n'ont pas d'effet pondéral et sont bien tolérés en dehors d'une augmentation signalée d'infections ORL.

Posologie

Voir Traitement du diabète de type 2, p. 950.

Effets indésirables et précautions d'emploi

1. *Metformine*. Troubles digestifs (nausées, douleurs abdominales, diarrhée). Le risque d'acidose lactique semble beaucoup plus faible qu'on ne le supposait par le passé. L'âge n'est plus une contre-indication. Seules contre-indications réelles : l'insuffisance rénale sévère (voir p. 384), les situations de défaillance viscérale, une insuffisance hépatique grave (mais une élévation modérée des transaminases n'est pas une contre-indication), une insuffisance cardiaque décompensée, une insuffisance respiratoire sévère (mais une apnée du sommeil n'est pas une contre-indication). La metformine doit être arrêtée la veille d'une radio avec injection d'iode. Elle peut être reprise 2 jours après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale. De même, elle doit être arrêtée la veille d'une anesthésie générale et peut être reprise au décours lors de la reprise de l'alimentation.

2. *Sulfamides hypoglycémians*. Hypoglycémie à redouter au début du traitement, d'où la nécessité de commencer par des doses faibles. Elle survient volontiers en fin de matinée, en fin d'après-midi et la nuit vers 3 heures du matin. Toute hypoglycémie sévère sous sulfamide hypoglycémiant justifie une hospitalisation en raison de la durée d'action des médicaments. Elle peut être responsable de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2 ayant un risque cardiovasculaire élevé. La prescription d'un sulfamide hypoglycémiant impose donc une information du patient et de son entourage. Il convient d'être particulièrement prudent chez les personnes âgées, dénutries, insuffisantes rénales ou poly-médicamentées. L'action hypoglycémiante des sulfa-

mides peut en effet être majorée par certains médicaments dont les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les fibrates, le Bactrim, les inhibiteurs d'enzyme de conversion, et les associations aux autres médicaments hypoglycémiantes, en particulier aux gliptines.

3. *Glinides*. Risque d'hypoglycémie.

4. *Glitazones*. Risque de prise de poids par augmentation de la graisse sous-cutanée, et de rétention hydrosodée avec dans 10 % des cas apparition d'un œdème des membres inférieurs. Contre-indiquées en cas d'insuffisance cardiaque (risque de décompensation avec œdème pulmonaire). Augmentation de risque de fracture au niveau des poignets et des chevilles en raison d'une ostéopénie.

Intoxication : voir tableau 191, p. 1269.

HYPOLIPIDÉMIANTS

Les hypolipidémiants se répartissent en plusieurs classes de médicaments selon leurs mécanismes d'action :

1. les *statines* (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine), inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, agissent sur l'absorption intracellulaire du cholestérol par activation des récepteurs membranaires du LDL cholestérol ;

2. les *fibrates* (bézafibrate, fénofibrate, ciprofibrate, gemfibrozil) réduisent la synthèse des lipoprotéines ;

3. la *cholestyramine* réduit la résorption intestinale du cholestérol et des acides biliaires ;

4. l'*ézétimibe* inhibe l'absorption intestinale des stérols (cholestérol et phytostérols) ;

5. l'*acide nicotinique* ;

6. les *hypolipidémiants en association* : l'ézétimibe et la simvastatine en cas de cholestérolémie non normalisée ; la pravastatine et l'acide acétylsalicylique, en prévention secondaire en cas d'antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angor instable ; la torvastatine et l'amlopipine, chez un patient hypertendu présentant trois facteurs de risque cardiovasculaire ;

7. *Huiles de chair de poisson* riches en acides gras polyinsaturés (oméga 3) diminuent la synthèse hépatique des triglycérides.

La pravastatine et la simvastatine ont montré leur efficacité sur la réduction de la morbidité coronarienne et de la mortalité totale. Le gemfibrozil et la cholestyramine ne sont efficaces que sur la réduction de la morbidité coronarienne.

Le traitement hypocholestérolémiant repose seul pendant les trois premiers mois sur la diététique, puis en complément indispensable du traitement médicamenteux quand l'adjonction de ce dernier est nécessaire.

Voir chacune de ces rubriques.

HYP-URICÉMIANTS

Utilisés pour le traitement de fond de la goutte (réduction de l'hyperuricémie).

Les médicaments hypo-uricémiants se répartissent en trois groupes :

1. les *dépresseurs de l'uricosynthèse* diminuent l'uricémie et l'uraturie en bloquant le métabolisme des purines avant le stade de l'acide urique (xanthine oxydase). Le plus utilisé est l'allopurinol (voir ce mot). Le fébuxostat est un inhibiteur non purinique de la xanthine oxydase en développement, utile en cas de d'allergie à l'allopurinol, d'insuffisance rénale (qui oblige à limiter l'augmentation de la posologie de l'allopurinol) ou de forme résistante à l'augmentation de la posologie de l'allopurinol ;

2. les *uricosuriques* augmentent l'élimination rénale des urates ; ils peuvent faire apparaître une crise de colique néphrétique, ce qui impose le maintien d'une diurèse abondante et alcaline. À ce groupe appartient la probénécide (voir ce mot) ;

3. l'*urate oxydase* (voir ce mot), enzyme détruisant l'acide urique. Une forme recombinante (rasburicase) est utilisée dans le traitement des hyperuricémies aiguës importantes (traitement des hémopathies).

Indications

Goutte tophacée, goutte avec crises fréquentes, goutte avec insuffisance rénale. Hyperuricémie.

Règles générales de prescription

Commencer un décours de l'accès ; posologie progressive. Traitement par la colchicine (1 mg/j) pendant les premiers mois pour éviter un accès aigu. Traitement à poursuivre indéfiniment.

Les urico-éliminateurs n'ont pas d'indication si l'uraturie est élevée (supérieure à 600 mg/24 heures). Ils sont inefficaces en cas d'insuffisance rénale. Ils sont contre-indiqués s'il existe un antécédent de colique néphrétique.

La rasburicase est utilisée lors du traitement d'induction des lymphomes et leucémies à forte masse tumorale, en raison du risque de syndrome de lyse (voir Syndrome de lyse tumorale, p. 884).

ICHTHYOL

Obtenu par sulfonation du produit de distillation de certains schistes bitumineux. Liquide épais, noirâtre, odoriférant, insoluble dans l'eau et la glycérine (mais formant avec ces solvants des émulsions stables), soluble dans les corps gras. Entre dans la composition de plusieurs spécialités à visée réductrice et kératolytique (Ichtyocrème, Anaxéryl, Inotyol...).

Indications

Topique cutané kératoclastique, assez peu irritant, prescrit dans le traitement externe de l'eczéma et de nombreuses autres dermatoses.

IDURSULFASE

Liste I.

Syn : iduronate-2-sulfatase. Enzyme recombinant produit par recombinaison du gène humain dans des fibroblastes humains. Spécialité : Elaprase, solution pour perfusion à 2 mg/ml (flacons de 3 ml).

Indication

Mucopolysaccharidose de type II (maladie de Hunter).

Posologie

Perfusion intraveineuse hebdomadaire de 0,5 mg/kg.

Effets indésirables

Lors de l'injection : éruption, prurit, urticaire, fièvre, céphalées, hypertension et bouffées vasomotrices.

ILOPROST

Liste I.

Analogue de la prostacycline, doté d'un effet anti-agrégant plaquettaire et d'un effet vasodilatateur puissants. Demi-vie plasmatique brève (30 minutes). Spécialités : Ilomédine, solution injectable IV à 0,1 mg/ml (flacon de 5 ml) ; Ventavis, solution pour nébulisation à 10 µg/ml.

Indications et posologie

1. Accidents d'ischémie sévère des membres inférieurs chez les patients ne pouvant être revascularisés par chirurgie ou angioplastie. Phénomène de Raynaud avec troubles trophiques : 0,5 à 2 ng/kg/min à la seringue électrique pour une perfusion de 6 heures par jour pendant une durée de 4 semaines.

2. Hypertension artérielle pulmonaire : nébulisations de 2,5 à 5 µg, espacées de 2 à 3 heures (6 à 9 par jour).

Effets indésirables

Maux de tête, nausées, hypotension artérielle.

IMIDAZOLÉS

Antifongiques à spectre large, actifs sur *Candida albicans*, les dermatophytes et *Malassezia furfur*.

I. IMIDAZOLÉS LOCAUX

Excellente tolérance avec une résorption systémique négligeable. Les principaux imidazolés locaux actuellement disponibles sont listés dans le tableau 56.

Tableau 56. — Imidazolés locaux actuellement disponibles.

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION
Bifonazole	Amycor, Amycor Onychoset	crème, spray, pdre et pom à 1 %
Éconazole	Pévaryl, Fongiléine, Dermazol Gé, Gyno Pévaryl LP, Myleugyn LP	crème, émuls, spray-lotion, pdre et lotion à 1 %, ovule à 150 mg
Fenticonazole	Lomexin, Terlomexin	crème à 2 %, caps vagin à 200 et 600 mg
Isoconazole	Fazol, Fazol G	Crème, émuls et pdre à 2 %, ovule à 300 mg
Kétoconazole	Kétoderm, Kétolium	Crème et gel moussant à 2 %
Miconazole	Daktarin, Gyno Daktarin, Loramyc	gel bucc, gel, pdre et lotion à 2 %, caps vagin à 400 mg, cp gingiv muco-adh à 50 mg
Omoconazole	Fongamil, Fongarex	crème, pdre et spray-lotion à 1 %, ovule à 900 mg
Oxiconazole	Fonx	crème, spray-lotion et pdre à 1 %
Sertaconazole	Monazol	crème à 2 %, ovule à 300 mg
Tioconazole	Trosyd, Gyno Trosyd	crème à 1 %, ovule à 300 mg

Indication

Mycoses cutanées et muqueuses.

Posologie

En application 1 à 2 fois par jour.

Choix de la galénique et de la durée du traitement en fonction respectivement de la localisation, l'extension et du type de mycose.

II. IMIDAZOLÉS SYSTÉMIQUES

Liste I.

Le kétoconazole est un imidazolé oral actif par voie systémique (voir tableau 15, p. 54). Bonne absorption digestive augmentée pendant les repas ; élimination surtout digestive. Action synergique avec la fluocytosine, action antagoniste avec l'amphotéricine B. Spécialité : Nizoral, comprimés à 200 mg, suspension buvable à 20 mg/ml soit 1 mg/goutte.

Le tinidazole est surtout utilisé pour le traitement des affections à *Trichomonas*, l'ordinazole dans l'amibiase.

Indications

1. Pityriasis versicolor, dermatophytoses, candidoses superficielles, histoplasmoses, mycétomes fongiques, blastomycoses nord-américaines, coccidioïdomycose, chromomycose.

2. Syndrome de Cushing (doses fortes).

Posologie

1. Mycoses superficielles en cas de lésions disséminées ou résistantes au traitement local : chez l'adulte, de 200 à 400 mg/j ; chez l'enfant, de 4 à 7 mg/kg/j. Durée du traitement : 1 mois dans les mycoses de la peau glabre, 3 mois au moins dans les onyxis. À associer à un traitement local.

2. Mycoses profondes : chez l'adulte, de 400 mg/j à 1 g/j ; chez l'enfant, 7 mg/kg/j. Durée du traitement : histoplasmoses, 3 mois au moins ; coccidioïdomycose, blastomycoses, chromomycose, mycétomes fongiques, à poursuivre jusqu'à la guérison.

3. Syndromes de Cushing (inhibition de la stéroïdogénèse) : de 800 à 1 200 mg/j.

Incidents

Troubles digestifs, élévation des enzymes hépatiques, prurit, céphalées, vertiges, éruptions.

Précautions d'emploi

L'absorption est augmentée en cas d'administration au cours des repas, diminuée en cas de prise dans les 2 heures précédentes de cimétidine, d'anti-acides, d'anticholinergiques.

Contre-indications

Grossesse. Insuffisance hépatique. Association avec la griséofulvine, rifampicine, ciclosporine, tacrolimus, warfarine.

Voir Médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

IMIPÉNÈME

Liste I.

Antibiotique de la famille des bêta-lactamines. Présenté en association avec la cilastatine, qui inhibe le catabolisme rénal de l'imipénème. Demi-vie plasmatique : 1 heure. Élimination rénale. Spectre large, actif sur les germes aérobies Gram positif et négatif, excepté les staphylocoques méticilline-résistants et certaines souches de *Pseudomonas*. Spécialité : Tienam, en flacons injectables de 150 et 500 mg.

Posologie

30 à 50 mg/kg/j par voie IV en 3 à 4 perfusions courtes de 30 minutes dans une solution glucosée ou salée. Réduire en cas d'insuffisance rénale (voir tableau 96, p. 385).

Effets indésirables

Test de Coombs direct positif. Toxidermie, agranulocytose et thrombopénie immuno-allergiques. Néphropathie interstitielle aiguë, entérocolite pseudo-membraneuse.

IMIQUIMOD

Liste I.

Molécule immunostimulante à activité antivirale et antitumorale. Spécialité : Aldara, crème à 5 %.

Indications et posologie

En applications pendant 6 à 10 heures le soir au coucher, 3 à 5 fois par semaine :

1. Verrues génitales externes de l'adulte, pendant une durée maximale de 16 semaines.
2. Carcinome basocellulaire superficiel, pendant 6 semaines.
3. Kératoses actiniques de l'adulte, pendant 4 à 8 semaines.
4. Maladie de Bowen (carcinome épidermoïde in situ), indication non encore validée.

Effets secondaires

Irritation locale avec prurit, érythème. Céphalées, syndrome pseudo-grippal, myalgies sont rares.

IMMUNOGLOBULINES

Des immunoglobulines humaines sont préparées soit à partir du plasma (fraction de Cohn), soit à partir du placenta. Celles d'origine plasmatisque seraient plus actives. On dispose en France de préparations d'immunoglobulines différentes selon l'utilisation thérapeutique à laquelle elles sont destinées.

I. IMMUNOGLOBULINES HUMAINES POLYVALENTES

Elles sont obtenues par fractionnement du plasma humain et ont subi une inactivation virale systématique des virus des hépatites et VIH (voir tableau 57). Les principaux anticorps titrables contenus dans ces préparations sont les anticorps antistreptolysines (ASLO), anti-CMV, anti-hépatite A, anti-Hbs, anti-rougeole, varicelle-zona, et anti-poliomyélitique.

Indications et posologie

1. Traitement substitutif des déficits immunitaires humoraux (agammaglobulinémies et hypogammaglobulinémies sévères). L'objectif est de maintenir une concentration d'immunoglobulines circulantes d'au moins 5 g/l. La dose est de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg pour les doses de charge et de 0,2 à 0,8 g/kg pour les doses d'entretien (hebdomadaires par voie sous-cutanée, toutes les 3 semaines par voie intraveineuse) selon le type du déficit immunitaire.
2. Séro-atténuation des maladies infectieuses : 0,3 g/kg.

Tableau 57. — *Immunoglobulines humaines polyvalentes.*

SPECIALITÉ	COMPOSITION	PRÉSENTATIONS	VOIE
Tégéline	IgG > 97 % IgA < 17 mg/g	flacons de 0,5, 2,5 et 5 g (5 %)	IV
Sandoglobuline	IgG > 96 % IgA < 15 mg/ml	flacons de 1, 3, 6 et 12 g (6 %)	IV
Gammagard	IgG > 92 % IgA < 2,2 µg/ml	flacons de 2,5, 5 et 10 g (5 %)	IV
Octagam	IgG > 95 % IgA < 0,2 mg/ml	flacons de 1, 2,5, 5 et 10 g (5 %)	IV
Endobuline	IgG > 91 % IgA < 0,2 mg/g	flacons de 0,5, 1, 2,5, 5 g et 10 g (5 %)	IV
Kiovig	IgG > 98 % IgA < 0,14 mg/ml	flacons de 2,5, 5, 10 et 20 g (10 %)	IV
Privigen	IgG > 98 % IgA < 0,025 mg/ml	flacons de 5, 10 et 20 g (10 %)	IV
Vivaglobin	IgG > 95 % IgA < 1,7 mg/ml	flacons de 0,48, 1,6 et 3,2 g (16 %)	SC, IM
Gammanorm	IgG > 95 % IgA < 82 µg/ml	Flacons de 1,65 et 3,3 g (16,5 %)	SC, IM
Subcuvia	IgG > 95 % IgA < 4,8 mg/ml	Flacons de 0,8 et 1,6 g (16,5 %)	SC, IM

3. Immunomodulation (administration intraveineuse) en cas de purpura thrombopénique auto-immun, de maladie de Kawasaki, de syndrome de Guillain-Barré, de chorioétiinite de Birdshot : 1 à 2 g/kg en 2 à 5 jours ; renouveler ce traitement selon les cas. D'autres affections peuvent faire l'objet de ce traitement, mais les indications n'en sont pas encore validées (pemphigus vulgaires et superficiels, formes sévères des dermatoses bulleuses de la jonction, pyoderma gangrenosum).

Contre-indications

Antécédents de réaction allergique aux IgIV.

Effets indésirables

Ils sont rares (moins de 1 %), mineurs et transitoires.

1. Dans la première heure de la perfusion : myalgies, céphalées, bouffées de chaleur, sensations d'oppression, dorsalgies, nausées, vomissements, bronchopasme. Ces effets secondaires sont en général prévenus par la diminution de la vitesse de perfusion ou par l'administration rapide de corticoïdes ou d'antihistaminiques, voire de sympathicomimétiques (adrénaline).

2. Dysfonctionnement tubulaire proximal, méningite aseptique, réaction anaphylactique chez des patients ayant un déficit en IgA sériques, anémie hémolytique à test de Coombs positif et neutropénie transitoire.

3. Le risque de transmission d'agents infectieux non conventionnels est réduit par les procédures de nanofiltration.

II. IMMUNOGLOBULINES SPÉCIFIQUES

Préparations obtenues à partir de plasma humain provenant soit de pools de donneurs, soit de donneurs ayant subi une immunisation spécifique permettant d'obtenir des préparations enrichies en certain type d'anticorps. Certaines préparations sont d'origine équine. Elles ont subi une inactivation virale systématique des virus des hépatites et VIH. Leur présentation diffère selon qu'elles sont destinées à la voie intramusculaire (concentration 16,5 %) ou intraveineuse (anti-CMV, anti-hépatite B, anti-D). Les principales préparations sont présentées dans le tableau 58.

Effets indésirables

Attention ! Les injections intramusculaires sont douloureuses, surtout aux doses de 10 ml. Fractionner les volumes à administrer en 2 ou 3 injections espacées de 12 à 24 heures si possible si elles dépassent 10 ml.

En cas de contre-indication à la voie IM (hypocoagulabilité), injecter par voie sous-cutanée et comprimer le site d'injection quelques minutes.

Tableau 58. — Immunoglobulines spécifiques.

USAGE	SPÉCIALITÉ	SOURCE	VOIE	POSOLOGIE
Antitétanique	Gammatétanos 250 UI, ser préremplie 2 ml	Humaine	IM	Prévention : 250 UI Curative : 3 000 à 6 000 UI
Antirabique	Imogam 150 UI/ml, amp 2 et 10 ml Favirab 5 000 UI flac 5 ml	Humaine	IM	Prévention : 20 UI/kg
		Équine	IM	Exposition : 40 UI/kg
Antidiphtérique	Antidiphtérique Pasteur 10 000 UI	Équine	SC	Prévention : 1 000 à 5 000 UI Curative : 30 000 à 100 000 UI chez l'adulte ; 1 000 UI/kg chez l'enfant
Anti-varicelle*	Varitect 25 UI/ml	Humaine	IV	Prévention varicelle : 5 à 25 UI/kg (< 96 h après exposition) Traitement zona extensifs : 25 à 50 UI/kg, renouvelable
Anti-CMV*	Ivegam-CMV 50 UI/ml, flac 20 et 50 ml	Humaine	IV	Prévention (sujets à très haut risque) : 2 ml/kg IV à J0, J3, J7, J14 et J21
Anti-hépatite B	Ivehehex, flac 5 000 UI	Humaine	IM IV	Prévention néonatale : 30 UI/kg Contamination accidentelle : 500 UI (sujets non immunisés) ; hémodialysés : 8 UI/kg (max : 500 UI) Greffe de foie : 10 000 UI/6 j Associer à la vaccination

* Disponible par procédure d'utilisation temporaire d'utilisation (voir tableaux 102 et 103, pp. 402 à 404).

Tableau 58. — Immunoglobulines spécifiques. (suite)

USAGE	SPÉCIALITÉ	SOURCE	VOIE	POSOLOGIE
Globulines anti-lymphocytaires	Lymphoglobuline Thymoglobuline	Équine Lapin	IV	Selon indication (voir Globulines antilymphocytaires, p. 175)
Anti-D	Rhophylac, flac 200 et 300 µg	Humaine	IM	Passage d'hématies D chez une femme d : 200 µg (voir p. 1739)
Anti-virus respiratoire syncytial	Synagis (pavilizumab), flac inj 50 et 100 mg	Anticorps monoclonal humanisé	IM	Prévention des enfants fragiles en contexte épidémique : 15 mg/kg/mois
Antibotulique (anti-A, -B et -E)*	Botulism antitoxin, flac 250 ml : 750 UI (A), 500 UI (B), 50 UI (E)/ml	Équine	IV	Suspicion de botulisme : 500 ml en perfusion IV lente (adultes et enfants)
Antivipérin (<i>Vipera aspis</i> , <i>berus</i> , <i>ammodytes</i>)	Viperfav, amp inj 2 ml	Équine	IV	Enfants et adultes : 2 amp diluées dans 100 ml, injection IV lente, à renouveler quelques heures plus tard selon l'évolution clinique

* Disponible par procédure d'utilisation temporaire d'utilisation (voir tableaux 102 et 103, pp. 402 à 404).

IMMUNOSUPPRESSEURS

Agents utilisés dans le but de diminuer les réactions immunologiques de l'organisme dans les transplantations d'organes et dans les affections pour lesquelles une pathogénie immunologique est évoquée : lupus érythémateux disséminé, anémies hémolytiques avec auto-anticorps, purpura thrombopénique idiopathique, glomérulopathies, syndromes néphrotiques, polyarthrite rhumatoïde...

Voir Abatacept, Agents anti-TNF alpha, Azathioprine, Chlorambucil, Ciclosporine, Corticoïdes, Cyclophosphamide, Denileukin difitox, Globulines antilymphocytaires, Inhibiteurs de mTOR, Mycophénolate mofétil, Tacrolimus.

Leur usage impose une surveillance hématologique stricte. Ils ont un rôle favorisant vis-à-vis des infections virales et du développement des tumeurs malignes.

Voir Médicaments et allaitement, p. 396.

INFILTRATIONS INTRA-ARTICULAIRES, PÉRI-ARTICULAIRES ET ÉPIDURALES

Indications

Les arthropathies inflammatoires ou dégénératives douloureuses (intra-articulaires), les tendinites, tendino-bursites et téno-sinovites (para-articulaires), les lombalgies et sciatiques d'origine discale commune (épidurales).

Produits utilisés

Corticoïdes en suspension cristalline le plus souvent.

Contre-indications

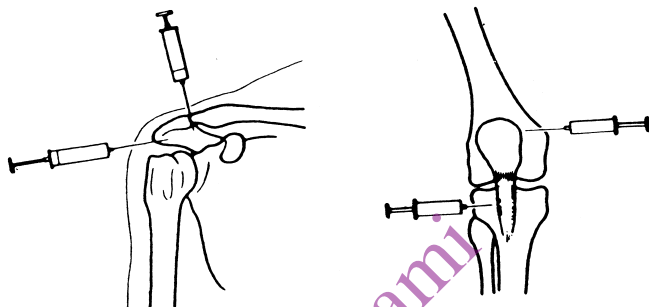
Arthrites microbiennes ou tuberculeuses. Infection cutanée de voisinage. Ulcère gastroduodénal récent.

Précautions

Asepsie très rigoureuse du matériel (préférer les seringues et aiguilles à usage unique), des mains, de la peau (alcool iodé). Prévenir le patient de la possibilité d'une réaction douloureuse pendant 24 à 48 heures. Éviter les corticoïdes fluorés pour les injections péri-articulaires, en raison du risque d'atrophie du tissu sous-cutané.

Technique

1. Épaule (voir figure ci-dessous).



1. Voie antérieure intra-articulaire : 1 cm au-dessous de l'articulation acromioclaviculaire, l'aiguille légèrement dirigée vers le bas.

Voie latérale (péri-articulaire) : à la partie postérieure de l'espace inter-acromiohuméral, aiguille dirigée légèrement vers l'avant.

2. Coude.

Voie antérieure : le coude en extension, au bord externe de l'extrémité inférieure du tendon bicipital jusqu'au contact osseux.

Voie postérieure : pénétration à la partie médiane du dièdre formé par l'épicondyle et l'olécrâne.

3. Poignet.

Face dorsale : au point de meilleure perception de l'interligne radio-carpien.

Face palmaire (infiltration du canal carpien) : sur le pli moyen du poignet, au bord interne du tendon du grand palmaire, aiguille inclinée vers la main.

4. Hanche.

Sur la ligne joignant le bord supérieur du pubis au grand trochanter, 2 travers de doigts en dehors de l'artère fémorale. Si possible sous contrôle télévisé, en dirigeant l'aiguille vers le centre de la tête fémorale.

5. Genou (voir figure).

Voie antérieure : genou fléchi à 90°, sous la pointe de la rotule, immédiatement en dehors du tendon rotulien, perpendiculairement à la peau et très profondément.

Voie externe : décubitus dorsal genou en extension, à la partie postérieure de l'angle supéro-externe de la rotule, en dirigeant l'aiguille en

haut et en dedans. La même technique peut être appliquée par voie interne.

6. *Cheville.*

Partie antérieure de l'interligne tibio-tarsien, en dedans du tendon du jambier antérieur.

7. *Infiltration épidurale.*

Malade assis, penché en avant ou couché en chien de fusil ; sur la ligne médiane inter-épineuse L4-L5 ou L5-S1, selon un trajet un peu ascendant ; s'arrêter après le passage de la résistance du ligament jaune ; avant l'injection, vérifier l'absence d'écoulement de liquide céphalorachidien.

8. *Tendinites ou tendino-bursites.*

Au point de douleur maximale provoquée, au contact de l'os.

INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Liste I.

Inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase. Chez la femme ménopausée, ils permettent la suppression de la transformation des androgènes circulants en oestrogènes au niveau des tissus périphériques et du tissu tumoral lui-même. Spécialités : Fémara (létrozole), comprimés à 2,5 mg ; Arimidex (anastrozole), comprimés à 1 mg ; Lentaron (formestane), flacon à 250 mg pour usage IM.

Indication

Traitement du cancer du sein hormonodépendant chez la femme ménopausée.

Posologie

1 comprimé par jour ou l'injection IM tous les 15 jours.

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, femme avant la ménopause, grossesse, allaitement.

Effets secondaires

Douleurs articulaires localisées ou diffuses, bouffées de chaleur, déminéralisation.

INHIBITEURS CALCIQUES

Syn : antagonistes des canaux calciques. Bloquent l'entrée du calcium dans la cellule, en particulier au niveau du myocarde, où ils dépriment la force contractile et partiellement l'automatisme cardiaque, et au niveau de la fibre musculaire lisse des artérioles, où ils diminuent les résistances périphériques. Il en résulte une activation sympathique réflexe, d'autant plus franche que l'effet vasodilatateur est plus marqué, qui permet le maintien de l'inotropisme cardiaque. Chez des sujets normotendus à volémie normale, la pression artérielle n'est pas modifiée de façon significative : il est possible d'administrer de fortes doses d'inhibiteurs calciques à visée tocolytique sans induire d'hypotension artérielle.

On distingue parmi les inhibiteurs calciques, les dihydropyridines dont l'effet vasculaire est prédominant et les autres produits qui ont un effet myocardique plus marqué (voir tableau 59).

Tableau 59. — Inhibiteurs calciques.

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	EFFET VASODILATATEUR	EFFET ANTI-ARYTHMIQUE
Nifédipine	Adalate	caps 10 et cp LP 20 mg, sol inj 0,2 mg	++	0
Nicardipine	Loxen	cp 20 et gél LP 50 mg, sol inj 5 et 10 mg	++	0
Nitrendipine	Nidrel	cp 10 et 20 mg	++	0
Vérapamil	Isoptine	cp 40, 120 et cp LP 240 mg, sol inj 5 mg/2 ml	+	++
Diltiazem	Tildiem	cp 60 mg, sol inj flac 25 mg et 100 mg	+	+
	Bi-Tildiem	cp LP 90 et 120 mg		
	Mono-Tildiem	gél LP à 200 et 300 mg		
Amlodipine	Amlor	gél 5 et 10 mg	++	0
Félodipine	Flodil	cp LP 5 mg	++	0
Isradipine	Icaz	gél LP 2,5 et 5 mg	++	0
Lacidipine	Caldine	cp 2 et 4 mg	++	0
Lercanidipine	Lercan	cp 10 et 20 mg	++	0

Indications et posologie

1. Angor sous toutes ses formes : 1 à 3 cp/j. Les inhibiteurs calciques ayant une forte action antispastique au niveau des coronaires sont les médicaments spécifiques de l'angor de Prinzmetal : une dihydropyridine peut être associée à un inhibiteur calcique à effet myocardique prédominant.

2. Hypertension artérielle (en particulier dihydropyridines) : 1 à 2 cp/j.

3. Arythmies : prévention des crises de tachycardie paroxystique, ralentissement de la cadence ventriculaire des fibrillations et flutters atriaux. Tildiem inject : 0,25 mg/kg IV, Isoptine : 120 à 240 mg/j.

4. Syndrome de Raynaud. Achalasie du sphincter inférieur de l'œsophage et spasmes diffus de l'œsophage : 1 à 3 cp/j (Tildiem 60, Isoptine 40, Loxen 20, Adalate 10).

5. Tocolyse, en cas de contre-indication ou de précaution d'emploi aux bêtamimétiques. Traitement initial : voie IV (nicardipine) : 2 à 4 mg/h en perfusion IV continue pendant 24 à 48 heures ; voie orale (nifédipine) : une gélule à 10 mg toutes les 15 minutes pendant une heure sous surveillance tensionnelle, puis un traitement d'entretien par un comprimé à 20 mg toutes les 6 à 8 heures.

Contre-indications

Dysfonction sinusale, bloc auriculo-ventriculaire nodal du 2^e degré non appareillé (vérapamil, diltiazem). Insuffisance cardiaque non com-

pensée. L'association du Tildiem et de l'Isoptine à un bêtabloquant, à la digoxine et à la cordarone est déconseillée, surtout chez le sujet âgé.

Effets secondaires

Œdèmes des membres inférieurs, flush et tachycardie (dihydropyridines). Bradycardie sinusale (Isoptine, Tildiem). Constipation (Isoptine).

Intoxication : voir tableau 191, p. 1269.

INHIBITEUR DE LA C1-ESTÉRASE

Liste I.

La C1-estérase est un enzyme dont la fonction est de cliver le premier composant du complément, ce qui déclenche l'activation de la voie classique (voir p. 1594). L'inhibiteur de la C1-estérase, présent dans le plasma normal, contrôle et limite normalement cette activation. Celui-ci peut être absent ou insuffisant par déficit congénital (voir p. 999) ou acquis (syndromes lymphoprolifératifs). On dispose pour le traitement des déficits héréditaires d'une forme extractive provenant de plasmas humains normaux. Demi-vie plasmatique environ 30 heures. Spécialités : Estérasine 50 UI/ml, flacons de 10 et 20 ml (usage hospitalier) ; Béринert, flacons de 500 UI/10 ml.

Indications

Œdème angioneurotique héréditaire. Traitement préventif des complications en cas d'intervention chirurgicale, d'examens invasifs (endoscopies) ou de soins dentaires traumatiques. Traitement des poussées aiguës.

Posologie

20 UI/kg, à renouveler en fonction de la symptomatologie ou du risque de poussée.

Effets indésirables

Risque de transmission d'agents infectieux : actuellement virtuels avec les produits issus du fractionnement du plasma humain, limités par la sélection des donneurs (séronégatifs VIH, VHB et VHC), la recherche du génome VHC sur les collections de plasmas, les procédures d'extraction (solvant détergent, nanofiltration), qui n'éliminent toutefois pas les virus non enveloppés (parvovirus B₁₉) ou les agents infectieux non conventionnels.

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE

Liste I.

Groupe de médicaments dont le chef de file est le captopril. Les IEC agissent principalement en inhibant l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II. Ils s'opposent également à la dégradation des kinines puissamment vasodilatatrices. Ils diminuent les taux plasmatiques d'angiotensine II, augmentent l'activité rénine plasmatique et diminuent la sécrétion surrénalienne d'aldostérone.

1. Leurs effets hémodynamiques sont une vasodilatation diminuant les résistances périphériques totales ; ils abaissent donc la pression artérielle et réduisent la pré- et la post-charge ventriculaires.

2. Après infarctus du myocarde, lorsqu'il existe une dysfonction ventriculaire gauche, les IEC réduisent significativement la mortalité à long terme (effet cardioprotecteur).

3. Il existe également un effet néphroprotecteur en particulier chez les diabétiques, surtout lorsqu'une hypertension artérielle est associée. Cet effet néphroprotecteur (démonstré pour certains IEC) n'est pas dépendant de la baisse de la pression artérielle.

Les principales spécialités actuellement disponibles sont présentées dans le tableau 60.

Tableau 60. — Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	POSOLOGIE
Captopril	Captolane	cp 12,5, 25 et 50 mg	HTA : 25 à 150 mg/j IC : 6,25 à 150 mg/j
	Lopril	cp 12,5, 25 et 50 mg	
Énalapril	Renitec	cp 5 et 20 mg	HTA : 10 à 80 mg/j IC : 5 à 20 mg/j
Lisinopril	Prinivil	cp 5 et 20 mg	HTA : 20 à 80 mg/j IC : 2,5 à 20 mg/j
	Zestril	cp 5 et 20 mg	
Périndopril	Coversyl	cp 2 et 4 mg	HTA : 4 à 8 mg/j
Quinapril	Korec	cp 5 et 20 mg	HTA : 20 à 40 mg/j IVG : 5 à 40 mg/j
	Acuitel	cp 5 et 20 mg	
Bénazépril	Briem	cp 5 et 10 mg	HTA : 5 à 20 mg/j IC : 5 à 10 mg/j
	Cibacène	cp 5 et 10 mg	
Imidapril	Tanatril	cp 5 et 10 mg	HTA : 5 à 20 mg/j
Moexipril	Moex	cp 7,5 et 15 mg	HTA : 7,5 à 30 mg/j
Cilazapril	Justor	cp 0,5, 1 et 2,5 mg	HTA : 0,5 à 5 mg/j
Fosinopril	Fozitec	cp 10 et 20 mg	HTA : 10 à 20 mg/j
Trandolapril	Odrik	cp 0,5 et 2 mg	HTA : 2 à 4 mg/j
Ramipril	Triatec	cp 1,25, 2,5 et 5 mg	HTA : 2,5 à 10 mg/j
Zofénopril	Zofenil	cp 15 et 30 mg	HTA : 15 à 60 mg/j

HTA : hypertension artérielle. IC : insuffisance cardiaque.

Indications

Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive. Dysfonction ventriculaire post-infarctus. Infarctus du myocarde à la phase aiguë chez les patients en état hémodynamique stable. Néphropathie du diabète insulinodépendant et autres néphropathies glomérulaires (néphroprotection).

Posologie

Voir tableau 60.

Elle doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale (voir p. 384), de traitement diurétique associé, ou de sténose de l'artère rénale (voir p. 873).

Effets indésirables

Toux, éruptions cutanées, dysgueusie, pouvant aller jusqu'à l'agueusie, œdèmes angioneurotiques. Insuffisances rénales aiguës en cas de sténose bilatérale des artères rénales ou d'une sténose artérielle sur rein unique. En cas de déplétion hydrosodée, se méfier de l'apparition d'une insuffisance rénale ou de l'aggravation d'une insuffisance rénale chronique. Chez l'insuffisant rénal chronique, la prescription d'un IEC nécessite donc une surveillance attentive, notamment de la créatinine et de la kaliémie.

Intoxication : voir tableau 191, p. 1269.

INHIBITEURS DE mTOR**Liste I.**

Immunosuppresseurs sélectifs agissant par inhibition de la protéine mTOR (kinase activant la progression du cycle cellulaire, principalement dans les lymphocytes B et T). Leur principal intérêt est l'absence de toxicité rénale, à la différence de la ciclosporine et du tacrolimus. Spécialités : Certican (évérolimus), en comprimés à 0,25, 0,5, 0,75 et 1 mg ; Rapamune (sirolimus), en comprimés à 1 et 2 mg et en solution buvable à 1 mg/ml.

Indications

Prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque.

Posologie

Voir tableau 61. Associer, dès la transplantation, à la ciclosporine et aux corticoïdes au cours des 2 à 3 premiers mois, puis aux corticoïdes seuls après sevrage de la ciclosporine. Adapter la posologie selon les dosages sériques (voir tableau 95, p. 377).

Tableau 61. — *Immunosuppresseurs inhibiteurs de mTOR actuellement disponibles.*

DCI	SPÉCIALITÉ	INDICATION	POSOLOGIE
Évérolimus	Certican	Prévention du rejet après transplantation rénale et cardiaque	0,75 mg, 2 fois par jour : concentrations sériques entre 3 et 8 ng/ml
Sirolimus	Rapamune	Prévention du rejet après transplantation rénale	6 mg le 1 ^{er} jour, puis 2 mg/j : concentrations sériques entre 10 et 20 ng/ml

Effets indésirables

Hypertriglycéridémie, leucopénie, thrombopénie. Augmentation du risque infectieux, comme avec tous les immunosuppresseurs.

INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTON**Liste II.**

Inhibent spécifiquement la pompe à protons H⁺K⁺ATPase de la cellule pariétale gastrique. Réduisent ainsi la sécrétion gastrique acide, quel que soit le mode de stimulation de celle-ci. Cinq molécules sont commercialisées : l'oméprazole (Mopral, Zoltum, générique ; gélules à 10 et 20 mg), l'ésoprérazole (Inexium ; gélules à 10 et 20 mg), le lansoprazole (Lanzor, Ogast, générique ; gélules à 15 et 30 mg), le pantopra-

zole (Eupantol, Inipomp ; comprimés à 20 et 40 mg), et le rabéprazole (Pariet, gélules à 10 et 20 mg). Il existe également des formes injectables (Mopral, Eupantol, Inipomp).

Indications

Éradication d'*Helicobacter pylori*. Traitement d'attaque et d'entretien des ulcères gastro-duodénaux chroniques négatifs à *H. pylori* ou non éradiqués. Prévention et traitement des ulcères aigus des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Reflux gastro-œsophagien acide. Syndrome de Zollinger-Ellison. Mastocytose systémique. Hémorragies digestives ulcéreuses (voie parentérale).

Posologie

Elle varie de 10 mg/j d'oméprazole pour le traitement d'entretien des ulcères gastroduodénaux chroniques à 360 mg d'oméprazole pour certains syndromes de Zollinger-Ellison et ulcères réfractaires.

Doses usuelles : 40 mg/j d'oméprazole pour l'éradication d'*H. pylori*, 20 et 10 mg/j pour les traitements curatif et d'entretien des ulcères gastroduodénaux.

Effets indésirables

Exceptionnels ; en règle générale, sans gravité et réversibles. L'insuffisance hépatique ralentit l'élimination du médicament. Les interactions médicamenteuses éventuelles dépendent de la liaison de la molécule avec le cytochrome P450, variable selon l'agent et sont sans conséquence pratique, de même que les variations de pharmacocinétique, bien que celles-ci soient un argument promotionnel.

INHIBITEURS DES RÉCEPTEURS ALPHA-ADRÉNERGIQUES

Liste I.

Agents sympatholytiques inhibant spécifiquement les récepteurs alpha-adrénergiques, qui sont représentés principalement par les muscles lisses des vaisseaux. Leur stimulation provoque une vasoconstriction, leur inhibition une vasodilatation. Les principaux inhibiteurs des récepteurs alpha-adrénergiques ne sont plus guère utilisés qu'en urologie : ils diminuent les résistances urétrales en bloquant les récepteurs alpha du col et de l'urètre prostatique.

Spécialités par voie orale : Xatral (alfuzosine), en comprimés à 2,5 et 10 mg ; Omixel et Mecir (tamsulosine), en comprimés à 0,4 mg ; Zoxan (doxazosine), en comprimés LP à 4 et 8 mg.

Indications

Troubles dysuriques notamment chez le sujet prostatique.

Posologie

Elle dépend du produit utilisé : 2,5 à 10 mg/j (alfuzosine), 0,4 mg/j (tamsulosine), 4 à 8 mg/j (doxazosine).

Effets indésirables

La plupart des produits utilisés ont peu d'effets hypotenseurs.

Rares malaises ou sensations vertigineuses en début de traitement. Éjaculation rétrograde (1 %) avec la tamsulosine.

INHIBITEURS DES RÉCEPTEURS BÊTA-ADRÉNERGIQUES

Liste I.

Syn : bêtabloquants. Bloquent les effets du sympathique au niveau du cœur (effets chronotrope, bathmotrope, dromotrope et inotrope négatifs) et des bronches (effet bronchoconstricteur). Certains bêtabloquants ont également un effet stabilisant de membrane sans importance clinique aux doses usuelles, un effet sympathomimétique propre dit *intrinsèque* qui réduit leur effet bradycardisant au repos, ou une spécificité d'action (d'ailleurs relative) aux récepteurs bêta 1 du cœur, dite *cardiosélectivité*, avec une action faible sur les récepteurs vasculaires, bronchiques ou métaboliques, une stimulation des récepteurs bêta-2 bronchiques (céliprolol), un effet alfabloquant (labétalol) (voir tableau 62). Certains produits (aténolol, sotalol, nadolol), hydrosolubles, ne pénètrent pas dans la substance cérébrale. Le tertatolol et le nadolol augmentent le flux sanguin rénal. Le sotalol augmente la durée du potentiel d'action (effet anti-arythmique de classe III).

Tableau 62. — Inhibiteurs bêta-adrénergiques.

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	EFFET INTRINSÈQUE*	CARDIO- SÉLECTIVITÉ*
Acébutolol	Sectral	cp 200 et 400 mg, sol buv 40 mg/ml, sol inj 25 mg/5 ml, cp LP 500 mg	+	+
Aténolol	Bétatop Ténormine	cp 50 et 100 mg cp 50 et 100 mg, sol inj 5 mg/10 ml	0	+
Bétaxolol	Kerlone	cp 20 mg	0	+
Bisoprolol	Détensiel Soprol	cp 10 mg cp 10 mg	0	+
Carvedilol	Kredex	cp 6,25, 12,5 et 25 mg	0	0
Céliprolol	Célectol	cp 100 mg	+	+
Labétalol	Trandate	cp 200 mg, sol inj 5 mg/ml	0	0
Métoprolol	Seloken Lopressor	cp 100 et 200 mg, sol inj 5 mg/5 ml cp 100 et 200 mg	0	+
Nadolol	Corgard	cp 80 mg	0	0
Nébivolol	Temerit	cp 5 mg	0	0
Oxprenolol	Trasicor	cp à 80 mg, cp LP à 160 mg	+	0
Propranolol	Avlocardyl	cp 40 mg, cp LP 160 mg, sol perf f IV 5 mg/5 ml	0	0
Sotalol	Sotalex	cp 80 mg et 160 mg, sol inj 20 mg/2 ml	0	0
Tertatolol	Artex	cp 5 mg	0	0
Timolol	Timacor Timoptol	cp 10 mg collyre en flacon à 0,25 % et 0,5 % (LP)	0	0

* Ces termes sont définis dans la présentation en début de fiche.

Indications

1. Hypertension artérielle dans toutes ses variétés, en particulier chez les sujets jeunes et les hypertendus à rénine élevée.
2. Angor sous toutes ses formes, sauf l'angor de Prinzmetal.
3. Prévention secondaire après infarctus du myocarde.
4. Arythmies dites adrénérgiques : tachycardie sinusale, arythmies auriculaires, maladie de Bouveret, arythmies ventriculaires d'effort.
5. Cardiomyopathie obstructive ou hypertrophique.
6. Prévention primaire et secondaire des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes chez les cirrhotiques avec hypertension portale.
7. Glaucome (timolol).
8. Migraine (produits sans effet intrinsèque).
9. Névralgie du trijumeau.
10. Tremblement essentiel.
11. Insuffisance cardiaque : traitement des formes symptomatiques en état stable, associé au traitement conventionnel.

Posologie

1. *Voie veineuse*. Tachycardies menaçantes, infarctus du myocarde avant la 12^e heure (dans le but de limiter son étendue) : une ampoule injectable en 5 minutes sous contrôle du rythme et de la tension artérielle, suivie d'un traitement par voie orale.
2. *Voie buccale*. Commencer si possible le traitement par 1/2 comprimé 2 à 3 fois/j, jusqu'à la posologie choisie.
 - a) Troubles du rythme : 2 à 3 comprimés/j.
 - b) Angor et hypertension artérielle : doses suffisantes pour obtenir un blocage des bêtarécepteurs (1 à 6 comprimés/j selon les produits).
 - c) Cardiomyopathies obstructives : doses fortes (équivalent à 8 à 12 comprimés d'Avlocardyl 40).
 - d) Insuffisance cardiaque (Kredex) : posologie progressive par paliers de 15 jours, en commençant à 3,125 mg jusqu'à la plus forte dose (2 × 25 mg ou 2 × 50 mg/j). Surveillance de 4 heures à chaque augmentation de posologie. Réduction ou arrêt du traitement en cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque.
 - e) Hypertension portale : en général, une gélule d'Avlocardyl LP 160 mg par jour.

Contre-indications

Asthme, insuffisance cardiaque non contrôlée (mais non cardiomégalie simple), blocs auriculo-ventriculaires de haut degré non appareillés, bradycardie importante. Syndrome de Raynaud.

Précaution d'emploi en cas de diabète, de bronchopathie chronique et d'artérite (utiliser les cardiosélectifs ou le céliprolol), et à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez l'angineux (risque de rebond).

Effets secondaires

Crise d'asthme chez les sujets prédisposés, hypotension, hallucinations, cauchemars. Asthénie. Impuissance (exceptionnelle).

Intoxication : voir tableau 191, p. 1269.

INHIBITEURS DES RÉCEPTEURS H₂ DE L'HISTAMINE

Liste II.

Diminuent la sécrétion gastrique acide en occupant le site de liaison de l'histamine sur les cellules pariétales. Depuis la mise au point des inhibiteurs de la pompe à protons, ne sont plus utilisées que les formes effervescentes (qui ajoutent l'activité anti-acide du couple citrate-bicarbonate) pour le traitement à la demande des manifestations du reflux gastro-œsophagien. Spécialités : Tagamet (cimétidine), en comprimés effervescents à 200 et 800 mg ; Azantac (ranitidine), en comprimés effervescents à 150 et 300 mg.

Indications

Traitement intermittent du reflux gastro-œsophagien. Traitement d'entretien de l'ulcère gastroduodénal chronique pour certains.

Effets secondaires

Très rares et le plus souvent bénins et réversibles. Réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale. Avec la cimétidine : gynécomastie, impuissance, états confusionnels (insuffisance rénale).

Interactions

Les antihistaminiques se fixent de façon variable sur le cytochrome P450 et réduisent le flux sanguin hépatique. Les interactions médicamenteuses qui peuvent en résulter ont peu ou pas de conséquences cliniques.

INHIBITEURS DE LA 5-ALPHA-RÉDUCTASE

Liste I.

La 5-alpha-réductase est un enzyme intracellulaire, qui métabolise la testostérone en dihydrotestostérone (DHT, voir Androgènes). Spécialités : Chibro-Proscar et Propécia (finastéride), respectivement en comprimés à 5 mg et à 1 mg ; Avodart (dutastéride), en capsules à 0,5 mg.

Indications et posologie

Adénome prostatique : Chibro-Proscar ou Avodart, 1 comprimé par jour.

Alopécie androgénétique chez l'homme : Propécia, 1 comprimé par jour.

Contre-indications

Chibro-Proscar : intolérance génétique au galactose, déficit en lactase (voir tableau 129, p. 549).

Effets indésirables

Diminution de la libido, troubles de l'éjaculation, gynécomastie en particulier en début de traitement.

INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE

Antinéoplasiques, actifs par inhibition spécifique des tyrosines kinases cellulaires tumorales. Ce traitement a trouvé son premier domaine d'application dans la leucémie myéloïde chronique, où le recombinant BCR/Abelson exerce une forte activité tyrosine kinase, et constitue l'une des principales indications de ces produits. D'autres voies de signalisation tyrosine kinase-dépendantes sont aussi sensibles à l'effet inhibiteur de ces médicaments : C-kit, facteurs de croissance plaquettaires (PDGF-R-alpha et -bêta), épithélial (EGF-R), endothélial (VEGFR1-3), etc.

Tous ces médicaments sont métabolisés par la voie CYP 3A4 et comportent de ce fait des interactions avec les inducteurs et les inhibiteurs de ce système.

Indications, posologie, effets indésirables

Tableau 63. — Inhibiteurs de tyrosine kinase.

DCI	SPÉCIALITÉ, PRÉSENTATION	CIBLE D'INHIBITION	INDICATION ET POSOLOGIE	EFFETS INDÉSIRABLES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Imatinib	Glivec, cp 100 et 400 mg	BCR-ABL, c-kit, PDGF- R α , SCF	Leucémie myéloïde chronique : 200 mg \times 2/j Leucémie à éosinophiles : 100 à 400 mg/j Leucémie lymphoblastique avec Ph+ : 600 mg/j Syndromes myéloprolifératifs/ dysplasiques avec recombinaison du PDGF-R : 400 mg/j Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : 400 mg/j Dermatofibrosarcome protuberans : 800 mg/j	Toxicité hématologique (neutropénie et thrombopénie), modification des fonctions hépatiques, oedèmes et épanchements séreux, insuffisance cardiaque, hypothyroïdie Perte d'efficacité en cas de mutation préalable ou acquise du domaine tyrosine kinase (notamment mutation T315I/N)
Dasatinib	Sprycel, cp 20, 50, 70 et 100 mg	BCR-ABL, src	Leucémie myéloïde chronique : 100 mg/j en une prise Leucémie myéloïde chronique en phase accélérée et blastique, leucémie lymphoblastique avec Ph+ : 140 mg/j	Toxicité hématologique (neutropénie et thrombopénie), oedèmes et épanchements séreux, allongement de QT Mutants résistants (idem ci-dessus)
Nilotinib	Tasigna, cp 200 mg	BCR-ABL, c-kit, PDGF- R α	Leucémie myéloïde en phase chronique et accélérée : 400 mg \times 2/j (à distance des repas)	Toxicité hématologique (neutropénie et thrombopénie), allongement de QT Mutants résistants (idem ci-dessus) Biodisponibilité accrue si prise lors des repas
Erlotinib	Tarceva, cp 25, 100 et 150 mg	EGF-R (HER-1)	Cancer bronchique (non à petites cellules) : 150 mg/j Cancer du pancéas : 100 mg/j	Pneumopathie interstitielle, diarrhée profuse, éruption cutanée, modifications hépatiques (insuffisance hépatocellulaire)
Lapatinib	Tyverb, cp 250 mg	EGF-R (Herb- et HER-2)	Cancer du sein avancé/métastatique exprimant ErbB2 : 1 250 mg/j (en association)	Pneumopathie interstitielle, insuffisance cardiaque, modification des fonctions hépatiques Biodisponibilité accrue si prises lors des repas

Tableau 63. — Inhibiteurs de tyrosine kinase. (suite)

DCI	SPÉCIALITÉ, PRÉSENTATION	CIBLE D'INHIBITION	INDICATION ET POSOLOGIE	EFFETS INDÉSIRABLES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Sorafenib	Nexavar, cp 200 mg	Nombreuses	Carcinome hépato- cellulaire et rénal : 400 mg × 2/jour	Érythrodyesthésie palmo-plantaire, diarrhée, hypertension artérielle, insuffisance coronaire
Sunitinib	Sutent, gél 12,5, 25 et 50 mg	PDGF-R α et - β , VEGFR1-3, c-kit, FLT-3, RET	Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), cancer du rein métastatique : cycles de 50 mg/j pendant 4 semaines, deux semaines d'arrêt	Interférence avec inducteurs de CYP 3A4, allongement de QT, pancréatite, hépatite, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, troubles digestifs, coloration jaune de la peau, dysgueusie

INJECTIONS INTRACARDIAQUES

Indications

Traitement héroïque de l'arrêt cardiaque.

Technique

Agir rapidement.

Enfoncer directement une aiguille à ponction lombaire dans le 4^e espace intercostal gauche, au ras du sternum. Après un trajet de 2 à 3 cm, incliner légèrement la pointe vers la ligne médiane et buter contre le cœur. Quatre à 5 mm plus loin, pénétrer dans le ventricule droit. Le résultat est d'ailleurs le même que la pointe de l'aiguille soit dans le muscle cardiaque ou dans les cavités.

Avec une seringue de 2 ml injecter très lentement 1 à 2 ml de la solution d'adrénaline au 1/1 000, à renouveler éventuellement.

INJECTIONS INTRADERMIQUES

Technique

Se servir d'une seringue de 1 ml graduée en 1/20^e de ml et d'une aiguille courte et très fine (4/10^e ou 5/10^e de mm). Enfoncer l'aiguille presque tangentiellement à la peau, de façon à ce que la pointe ne dépasse pas la profondeur du derme dans lequel elle est enchâssée. L'injection, dont le volume est habituellement de 1/10^e de ml, doit soulever la peau en une petite boule blanche.

INSÉMINATION ARTIFICIELLE

Voir aussi Fécondation in vitro et transfert embryonnaire.

I. INSÉMINATION INTRACONJUGALE INTRA-UTÉRINE

L'insémination utilise le sperme du conjoint. Elle est pratiquée après passage du sperme sur gradient, lavage et pour insémination intra-utérine.

Indications

1. Insuffisance organique et hostilité de la glaire cervicale : insémination intracorporelle de la fraction mobile du sperme préparée par séparation au laboratoire ; bons résultats en cas de sperme normal.
2. Stérilités inexplicables : en association à une stimulation ovarienne.
3. Oligozoospermie : fractionnement du sperme et insémination intracorporelle sous stimulation ovarienne.
4. En prévision d'une chimiothérapie future responsable d'azoospermie, il est important de congeler préalablement plusieurs éjaculats. La même technique peut être utilisée comme « assurance » avant une vasectomie ; la conservation du sperme dans l'azote liquide est indéfinie.

II. INSÉMINATION AVEC DONNEUR

Le sperme provient de donneurs volontaires et anonymes. Peuvent être donneurs les hommes en bonne santé, ayant déjà un enfant en bonne santé et ayant l'accord de leur conjointe. Les dons sont recueillis, conservés et distribués par les centres d'étude et de conservation du sperme (CECOS).

Indications

1. Stérilité masculine probablement définitive. L'injection intracytoplasmique de spermatozoïde a permis de diminuer les indications.
2. Indications génétiques telles que l'iso-immunisation Rhésus sévère, les anomalies chromosomiques paternelles ou les maladies héréditaires sévères transmises par le père.

Les inséminations peuvent être pratiquées soit en milieu hospitalier, soit par les gynécologues privés. Après dépôt du dossier de demande par les couples, un délai d'attente de l'ordre de 1 an, lié aux difficultés pour trouver et renouveler les donneurs bénévoles, est nécessaire avant d'entreprendre ce traitement.

INSULINE

Hormone hypoglycémisante sécrétée par les îlots de Langerhans du pancréas. Inhibe la néoglucogenèse, freine la glycogénolyse, stimule la synthèse du glycogène, diminue la production hépatique de glucose. Au niveau du muscle, elle favorise la captation du glucose, son stockage sous forme de glycogène et son oxydation. L'insuline favorise la lipogenèse et freine la lipolyse. Elle favorise également la synthèse protéique et le transport endocellulaire du potassium.

On ne dispose plus aujourd'hui que d'insuline biosynthétique produite par génie génétique : le gène humain est cloné dans une culture de colibacilles qui produisent, ainsi manipulés, de l'insuline humaine. L'antigénicité des insulines humaines est théoriquement plus faible mais elles restent néanmoins immunogènes.

1. Toutes les préparations injectables disponibles en France sont présentées à la concentration de 100 UI/ml comme dans la plupart des pays dans le monde. L'utilisation de seringues à insuline de graduation appropriée est nécessaire.

2. Des auto-injecteurs « stylo » utilisant des cartouches d'insuline à 100 UI/ml et rechargeables sont disponibles ; commodes, ils connaissent un succès croissant.

Certains stylos-injecteurs sont même pré-remplis et jetables : la cartouche d'insuline est sertie et l'ensemble du stylo est jeté après usage ce qui évite les manipulations des cartouches et les risques d'erreur (sujets âgés).

L'essentiel pour le thérapeute est la durée d'action. Il y a trois types de préparations : actions brève (ultra-rapide et rapide), intermédiaire et lente (voir tableau 64).

Tableau 64. — *Insulines.*

VARIÉTÉ	SPÉCIALITÉ	VOIE	DÉLAI	DURÉE D'EFFET
Ultra-rapides	Humalog, Novorapid, Aprida	SC	15 min	2-5 h
Rapide (« ordinaire »)	Actrapid, Insuman Rapid, Umuline	IV IM SC	Immédiat 10 min 30 min	10-20 min 1-2 h 6-8 h
Lente	Lantus	SC	2-4 h	20-24 h
	Levemir	«	«	16-18 h
Intermédiaire biphasique*	<i>Insuline « ordinaire » + insuline NPH :</i>			
	Humalog Mix 25, 50*	SC	30 min	15 h
	Novo Mix 30, 50, 70*	«	«	
	<i>Insuline ultra-rapide + insuline NPH :</i>			
	Insuman Comb 15, 25, 50*	SC	15-30 min	11-20 h
	Umuline Profil 30	«	«	14-22 h
Intermédiaire monophasique	Mixtard 30	«	«	24 h
	Insulatard, Insuman, Umuline NPH	SC	90 min	24 h

* Ces chiffres indiquent la proportion de l'insuline NPH.

Préparations d'action brève

1. *Insuline ordinaire.* Injectable par voie IV, IM et SC. Par voie SC, elle commence à agir 10 à 15 minutes après l'injection pour une durée de 6 à 8 heures, avec des variations individuelles tenant à la structure du site d'injection (résorption plus rapide de l'insuline injectée au bras ou à l'épaule qu'à partir de la paroi abdominale et surtout de la cuisse).

2. *Analogues rapides* (dites « *ultra-rapides* »). La structure de l'insuline humaine est modifiée au niveau d'un acide aminé. Peuvent remplacer l'insuline ordinaire lorsqu'on souhaite obtenir, chez certains patients, un effet plus rapide (pour couvrir l'hyperglycémie post-prandiale immédiate) et moins prolongé (pour éviter les hypoglycémies à distance des repas).

Préparations lentes

Analogues mutés d'action « ultra-ultra-lente ». Injectables par voie SC uniquement, elles agissent 16 à 24 heures. Une injection par jour est possible avec Lantus, deux injections/jour sont nécessaires avec Levemir.

Préparations intermédiaires

Injectables par voie SC uniquement, elles agissent en moyenne 12 à 20 heures. Elles associent de l'insuline ordinaire (ou ultra-rapide) et intermédiaire de type NPH (« biphasiques », voir tableau 64). Elles permettent un « démarrage » rapide de l'effet hypoglycémiant qui est ensuite relayé par l'effet hypoglycémiant prolongé de la NPH maintenant un effet et se prêtent volontiers à un schéma à 2 injections par jour.

Attention ! Les préparations d'insuline (flacons, cartouches, stylos jetables) se conservent préférentiellement à + 4 °C, ne doivent être ni soumises à congélation-décongélation, ni exposées à une température tropicale. Les préparations retard sont des suspensions à agiter une vingtaine de fois avant de prélever dans le flacon ou avant d'injecter au moyen du stylo-injecteur. Les pompes à insuline utilisent exclusivement des insulines ordinaires en solvant spécial pour éviter la formation d'agrégats dans le réservoir sous l'effet de la chaleur corporelle et de l'agitation.

Voir Médicaments et allaitement, p. 396.

INTERFÉRONS

Les interférons (IFN) sont des substances cellulaires induites par une infection virale dont l'effet est de conférer à des cellules une résistance à la lyse virale. Ils possèdent en outre de puissantes propriétés immunomodulatrices et antitumorales. Les interférons sont classés en deux types en fonction de leur récepteur cellulaire :

1. les interférons de type 1, qui regroupent les interférons alpha (d'origine leucocytaire) et les interférons bêta (d'origine fibroblastique) ;
2. les interférons de type 2, qui comptent les interférons gamma provenant de cellules T stimulées de manière spécifique (antigène) ou non (mitogène).

I. INTERFÉRONS ALPHA

Ces interférons sont codés par 19 gènes différents situés sur le chromosome 9. Certains d'entre eux ont été transférés sur *E. coli* pour leur production bio-industrielle (interférons recombinants). Spécialités : Roféron-A (IFN alpha-2a) et Pegasys (forme pegylée) ; IntronA (IFN alpha-2b) et ViraféronPeg (forme pegylée) (voir tableau 65).

Tableau 65. — Interférons alpha.

TYPE	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	VOIE
Alpha-2a	Roféron-A	sol inj à 3, 4, 5, 6, 9 M UI sol inj à 18 M UI	SC SC, IM
Alpha-2b	IntronA	stylos doseurs à 18, 30 et 60 M UI sol inj 10 et 18 M UI	SC SC, IV
Alpha-2a pegylé	Pegasys	sol inj 135 et 185 µg	SC
Alpha-2b pegylé	ViraféronPeg	sol inj 50, 80, 100, 120 et 150 µg	SC

M UI : million d'unités.

Indications et posologie

1. Hépatite chronique C : 3 millions d'unités, par voie SC, 3 fois par semaine, pendant 6 à 12 mois, en association avec la ribavirine (voir p. 312).

2. Hépatite chronique B et D : 10 millions d'unités en SC, 3 fois par semaine, au moins 12 mois.

3. Hépatite chronique B avec réplication virale : 5 à 10 millions d'unités en SC, 3 fois par semaine, 4 à 6 mois.

4. Leucémie à tricholeucocytes : 3 millions d'unités, par voie SC ou IM, 3 fois par semaine.

5. Sarcome de Kaposi associé au SIDA : 50 millions d'unités/ml/j en perfusion IV de 30 minutes, 5 jours de suite, 2 fois par mois.

6. Mélanome malin métastasé : 20 millions d'unités/m²/j, 5 jours de suite, une fois par mois.

7. Phase chronique de la leucémie myéloïde chronique : 5 millions d'unités/m²/j, puis une dose d'entretien diminuée de moitié.

8. Hypernéphrome, des tumeurs carcinoïdes et du pancréas endocrine : 3 à 9 millions d'unités, par voie SC, 1 jour sur 2.

Contre-indications

Syndromes dépressifs sévères, insuffisance hépatocellulaire majeure, insuffisance cardiaque.

Effets indésirables

Il est habituel au début du traitement d'observer un syndrome fébrile et sudoro-algique transitoire et sensible aux antipyrétiques de type paracétamol. Toxicité hématologique (pancytopénie), hépatique (cytolyse) et rénale (glomérulopathie) sont dose-dépendantes et réversibles. Troubles neuropsychiques rares, mais parfois sévères. Hypothyroïdie. Décompensation ou aggravation d'une insuffisance cardiaque ou coronarienne.

II. INTERFÉRONS BÊTA

Interférons d'origine fibroblastique. Ils sont produits par génie génétique (clonage et expression d'un gène d'interféron humain dans des cellules ovariennes de hamster chinois (IFN bêta-1a) ou dans *E. coli* (IFN bêta-1b). Ce mode de production explique les différences de structure : l'interféron bêta-1a reproduit la structure de l'interféron naturel, et comporte notamment une glycosylation de la molécule. L'interféron bêta-1b diffère de la forme naturelle (165 acides aminés, la cystéine remplace la sérine en 17, absence de méthionine en 1) et n'est pas glycosylé. La glycosylation engendre des modifications de stabilité, de distribution, de pharmacocinétique du produit, dont l'impact sur l'efficacité thérapeutique et la tolérance sont actuellement mal connues. Ces deux formes recombinantes sont disponibles pour l'usage thérapeutique. Spécialités : Avonex (IFN bêta-1a, solution injectable par voie IM à 6 millions d'unités), Rebif (IFN bêta-1a, solutions injectables par voie SC à 2, 4-6 et 12 millions d'unités), Betaferon (IFN bêta-1b, solution injectable par voie SC à 8 millions d'unités).

Indication

Sclérose en plaques.

Posologie

Les schémas proposés vont de 6 millions d'unités IM par semaine (Avonex), à 6 à 12 millions d'unités, par voie SC, trois fois par semaine (Betaferon, Rebif).

Contre-indications

Syndromes dépressifs sévères, insuffisance hépatocellulaire majeure, insuffisance cardiaque.

Effets indésirables

Il est habituel au début du traitement d'observer un syndrome fébrile et sudoro-algique transitoire et sensible aux antipyrétiques de type paracétamol. Toxicité hématologique (pancytopénie), hépatique (cytolyse) rénale (glomérulopathie) sont dose-dépendantes et réversibles. Troubles neuropsychiques rares mais parfois sévères. Hypothyroïdie. Décompensation ou aggravation d'une insuffisance cardiaque ou coronarienne. Apparition d'anticorps anti-IFN bêta-1a (neutralisants).

III. INTERFÉRONS GAMMA

Ils sont codés par un gène à trois introns sur le chromosome 12. Leur propriété thérapeutique actuellement la plus exploitée résulte d'une stimulation fonctionnelle des macrophages, augmentant leur bactéricidie en particulier vis-à-vis des agents infectieux intracellulaires. Spécialité : Imukin (forme recombinante, IFN gamma-1b), à 2 millions d'unités ou 100 µg par ampoule, injectable par voie sous cutanée.

Indications

Réduction des complications infectieuses de la granulomatose septique infantile (voir p. 686), en association avec les traitements anti-infectieux usuels.

Un effet favorable a été aussi observé dans le cas de leishmanioses viscérales résistantes au traitement par les sels d'antimoine.

Posologie

Selon la surface corporelle : 50 µg/m² SC, trois fois par semaine (surface < 0,5 m²) ; 1,5 µg/kg SC, trois fois par semaine (surface corporelle > 0,5 m²).

Effets indésirables

Il est habituel au début du traitement d'observer un syndrome fébrile et sudoro-algique transitoire et sensible aux antipyrétiques de type paracétamol. Troubles confusionnels, réactions cutanées aux sites d'injection. Apparition d'auto-anticorps antinucléaires et de manifestations cliniques d'auto-immunité.

La pratique simultanée de vaccinations est susceptible de provoquer une réponse immune incontrôlée.

INTERLEUKINES

Syn : cytokines, lymphokines. Substances polypeptidiques exerçant in vitro et in vivo un rôle de régulation des réactions inflammatoires et des réponses immunitaires. Leur liste s'allonge rapidement : 16 ont été identifiées à ce jour, parmi lesquelles l'interleukine 2 est exploitée en thérapeutique.

INTERLEUKINE 2

Syn : IL-2, *T cell growth factor*, facteur de croissance des lymphocytes T. Synthétisée par les lymphocytes T, elle assure une autostimulation (effet autocrine) et active d'autres cellules de la réponse immunitaire, dont les macrophages, les lymphocytes B et les cellules tueuses naturelles (NK, *natural killer*). Ces dernières accroissent leurs propriétés de cytotoxicité sous l'effet de l'IL-2 et sont qualifiées de LAK (*lymphokine activated killer*). De même, l'IL-2 peut activer les lymphocytes présents dans les tumeurs et leur conférer des propriétés de cytotoxicité antitumorale très puissante. Spécialité (IL-2 recombinante) : Proleukin (aldesleukin), flacons de 1 mg (18 millions d'unités), réservée à l'usage hospitalier.

Indications

Adénocarcinome rénal avec métastases.

Posologie

Dans l'hypernéphrome métastasé, l'IL-2 est administrée par cycles de 5 semaines selon deux schémas possibles :

1. deux séries de perfusions IV continues à la dose de $1 \text{ mg/m}^2/\text{j}$, 4 à 5 jours de suite, espacées de 2 à 6 jours, suivies d'une période de repos de 3 semaines, deux fois de suite ;

2. deux séries d'injections quotidiennes par voie SC à la dose de $1 \text{ mg/m}^2/\text{j}$, 4 à 5 jours de suite, espacées de 2 jours, puis les 3 semaines suivantes, 1 mg/j SC les deux premiers jours, $0,5 \text{ mg/j}$ SC les 3 jours suivants, puis un repos de 2 jours, et enfin une semaine de repos avant un nouveau cycle.

Effets secondaires

Nombreux et sévères : fièvre, toxicité digestive, rénale, hépatique, hématologique, troubles neuropsychiques, cardiovasculaires aigus, syndrome de perméabilité capillaire.

INTERRUPTION MÉDICALE DE LA GROSSESSE

Interruption de grossesse ayant comme indication une probabilité importante que l'enfant soit atteint d'une affection grave, incurable au moment du diagnostic ou que la grossesse menace gravement la santé de la mère. Elle peut être entreprise jusqu'au terme de la naissance. Avant la 14^e semaine, la technique est celle de l'interruption volontaire de grossesse (voir ci-dessous).

Préalables

1. Information claire sur le diagnostic prénatal retenu et le pronostic qui lui est associé.

2. Demande de la patiente et accord écrit de deux médecins, dont l'un est expert et l'autre exerce dans un centre agréé pour le diagnostic prénatal. Une assistance psychologique est indispensable avant et après.

Procédés

1. Avant 14 semaines d'aménorrhée (12 semaines de grossesse), on a le plus souvent recours à la législation de l'IVG pour simplifier les procédures. Une aspiration-curetage est généralement effectuée.

2. Autrement, l'interruption fait appel à la mifépristone (1 à 3 comprimés, 48 heures avant), préparation du col (par lamineaires la veille ou 1 comprimé de misoprostol intravaginal au moins 3 heures avant), analgésie péridurale, réalisation d'un fœticide par ponction cordonale ou intracardiaque fœtale (associant penthotal puis chlorure de potassium ou xylocaïne) et un accouchement dirigé par misoprostol 2 comprimés per os toutes les 4 heures jusqu'à l'accouchement ou le relai par rupture artificielle des membranes et ocytocine.

3. Entre 14 et 18 semaines d'aménorrhée, voire 20 semaines d'aménorrhée, une fragmentation sous anesthésie générale suivie d'une aspiration curetage est possible si l'examen fœto-pathologique n'est pas nécessaire. La dilatation cervicale pré-opératoire est indispensable et fait appel aux lamineaires dont le nombre est fonction de la dilatation souhaitée.

4. À l'approche du terme, l'accouchement peut être dirigé directement par ocytocine et rupture artificielle des membranes.

INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE

Licite en France avant la fin de la 14^e semaine d'aménorrhée (soit 12 semaines de grossesse). Les frais peuvent être pris en charge par les organismes de Sécurité Sociale.

Préalables

1. Femme majeure : une consultation de conseil conjugal et psychosocial est systématiquement proposée, avant et après l'interruption volontaire de grossesse (IVG).

2. Femme mineure non émancipée : cette consultation préalable est obligatoire et l'organisme concerné doit lui délivrer une attestation de consultation. En outre, le consentement de l'un des titulaires de l'autorité parentale ou, le cas échéant, du représentant légal est recueilli. Si la mineure ne veut pas effectuer cette démarche ou si le consentement n'est pas obtenu, l'IVG peut être pratiquée à la demande de l'intéressée. Dans ce cas, la mineure se fait accompagner dans sa démarche par la personne majeure de son choix.

3. Un délai de réflexion d'une semaine est nécessaire pour confirmer la demande d'IVG, sauf au cas où le terme de 14 semaines d'aménorrhée risquerait d'être dépassé, le médecin étant seul juge de l'opportunité de sa décision.

Technique

Le diagnostic de grossesse intra-utérine et de son terme précis doit être formellement posé.

1. Avant 7 semaines d'aménorrhée, l'utilisation de la mifépristone permet d'éviter le geste chirurgical. L'expulsion se produit 48 heures après la prise de 1 à 3 comprimés à 200 mg de mifépristone (voir p. 249). Un contrôle échographique à 15 jours confirme l'évacuation de la grossesse.

2. Entre 7 et 14 semaines d'aménorrhée, la technique repose sur l'aspiration endo-utérine. L'anesthésie locale ou générale est choisie en fonction des éléments techniques et du choix de la patiente. Une préparation cervicale par misoprostol intravaginal (1 comprimé la veille) ou par mifépristone (1 comprimé, 48 heures avant) peut être utile. La dilatation s'effectue à l'aide de bougies de taille croissante introduites prudemment jusqu'à l'isthme. Le diamètre atteint 8 mm à 8 semaines. On compte ensuite 1 mm de plus par semaines d'aménorrhée.

Mesures associées

La prise en charge de la contraception est immédiate. Une antibiothérapie est prescrite.

Attention ! Ne pas oublier d'injecter, chez une femme Rh⁻, une ampoule d'immunoglobuline anti-D par voie IV (Rhophylac, 200 µg) systématiquement dans les 72 heures après l'évacuation (voir Prévention de l'allo-immunisation Rh, p. 1398).

Complications

D'autant moins fréquentes que le terme est précoce : rétention placentaire, perforation utérine, lacération du col source de fausses

couches ultérieures, synéchies utérines, complications infectieuses à dépister sous leur forme latente de métrorragies persistantes et douleurs pelviennes, elles sont à l'origine d'infertilité (4 à 5 % des cas).

INTUBATION TRACHÉALE

L'intubation trachéale consiste à introduire dans la trachée par voie transglotique une sonde munie d'un ballonnet extérieur gonflable assurant l'étanchéité entre la sonde et la paroi trachéale. Cette technique assure la protection des voies aériennes inférieures contre l'inhalation accidentelle de sécrétions, de sang ou de vomissements. Elle permet de désobstruer correctement la trachée et les bronches et de maintenir la ventilation du patient à l'aide d'un raccord droit ou à angle droit standard, dont l'extrémité de diamètre externe normalisé à 15 mm s'adapte à tout circuit de ventilation. Sont souhaitables avant toute tentative d'intubation :

1. une source d'oxygène et un dispositif d'administration et de ventilation, avec le matériel de vérification de la position endotrachéale et de fixation de la sonde, des abords veineux, des médicaments, des seringues, des aiguilles, des gants, un système de vide fonctionnel ainsi qu'une assistance technique par une personne entraînée ;

2. une sonde d'intubation de longueur et diamètre adaptés à l'âge et au sexe du patient ainsi qu'à sa voie d'introduction. Le diamètre idéal est celui qui permet une fuite de gaz pour des pressions de ventilation supérieures à 15-20 cm d'eau. Chez l'adulte, un ballonnet d'étanchéité à basse pression et de grand volume assure la meilleure étanchéité possible et une pression minimale au niveau de la paroi trachéale ;

3. un laryngoscope. Instrument de guidage lumineux vers les cordes vocales, il comprend un manche, une source de courant électrique et une lame qui expose les structures lors de sa progression dans la bouche vers le larynx. La lame courbe de Macintosh n° 3 est la plus utilisée chez l'adulte. La lame droite de Miller est particulièrement recommandée chez l'enfant âgé de moins de 2 ans, permettant une meilleure exposition des cordes vocales. Des lames de taille et de formes différentes doivent rester disponibles en cas de difficultés d'intubation.

Technique

Intubation oro-trachéale

La plus utilisée, elle est simple et sûre. Le positionnement optimal de la tête du patient sur un petit oreiller puis en hyperextension fait coïncider les trois axes – oral, pharyngé et laryngé – et doit réaliser une flexion du cou de 35° par rapport au thorax et une extension de 15° par rapport à l'horizontale (position du renifleur). Après toilette buccale et, si possible, une brève oxygénation du patient à 100 % d'O₂, l'opérateur, tenant par la main gauche le manche du laryngoscope allumé, introduit la lame du laryngoscope du côté droit de la bouche, puis vers le centre, repoussant ainsi la langue vers la gauche tout en avançant vers le pharynx dans le but de visualiser l'épiglotte. Une traction vers le haut permet alors de visualiser les cordes vocales, sans dommage des structures environnantes (lèvres, dents). L'extrémité de la lame du laryngoscope maintenue dans la vallécule, sans quitter des yeux les cordes vocales, la sonde est saisie à son extrémité proximale, introduite dans la bouche à 45° par rapport à la verticale à partir de la commissure droite des lèvres, puis poussée 2 cm après la disparition du ballonnet sous les cordes vocales. La distance aux lèvres est habituellement comprise entre 18 et 24 cm. Le laryngoscope est alors retiré de la bouche du patient, la sonde est tenue par deux doigts de la main droite aux lèvres et le ballonnet d'étanchéité est gonflé à une tension modérée du ballonnet-témoin.

La vérification de la position endotrachéale de la sonde peut se faire selon les cas par capnométrie sur un indicateur de CO_2 , par auscultation du thorax de la présence d'un murmure vésiculaire bilatéral et symétrique, par auscultation du creux épigastrique de l'absence de mouvement d'air lors de la ventilation ; il convient de s'assurer ensuite de l'absence de distension gastrique, de la présence de buée à l'intérieur de la sonde à l'expiration du patient, du remplissage du ballon de ventilation à l'expiration si le patient présente une respiration spontanée, enfin du maintien de l'oxygénation à l'oxymètre de pouls. Après vérification de la bonne position de la sonde, celle-ci est solidement fixée à l'aide d'un ruban adhésif et la ventilation peut alors débuter.

Intubation nasotrachéale

Plus rarement, après préparation de la muqueuse nasale par un vasoconstricteur, la sonde est introduite par une narine, poussée doucement à travers la cavité nasale jusqu'aux cordes vocales, le plus souvent sous guidage direct d'un laryngoscope et d'une pince directrice, dite de Magill. L'intubation nasotrachéale à l'aveugle est exceptionnellement réalisée.

Indications

1. En urgence, toutes les détresses respiratoires et arrêts cardio-circulatoires. Désobstruction des voies aériennes (noyade). Protection de l'inhalation de sang ou de vomissements responsables du syndrome de Mendelson (la mise en place d'une sonde gastrique après l'intubation est impérative).
2. Lors de l'anesthésie générale, maintien d'une ventilation de qualité tout au long de l'intervention.
3. Ventilation en réanimation, l'intubation par voie orale pouvant être prolongée pendant plusieurs semaines grâce à l'amélioration de la tolérance des matériaux constituant les sondes, l'existence de ballonnets à basse pression et la qualité de la surveillance des malades intubés.

Incidents et accidents, surveillance

1. Intubation difficile, voire impossible : appeler du renfort, maintenir l'oxygénation plutôt que de multiplier les tentatives, recourir à des dispositifs tels le mandrin souple de McIntosh, ou bougie d'intubation, ou encore le masque laryngé d'intubation.
2. Lésions traumatiques liées à la mise en place de la sonde (bris de dents, plaies muqueuses diverses, hémorragies).
3. Extubation accidentelle chez un sujet agité. Elle doit être immédiatement diagnostiquée et le patient ré-intubé.
4. Obstruction de la sonde par des sécrétions. Elle est prévenue par des aspirations trachéales dans le respect des règles d'asepsie.
5. Veiller à une humidification correcte et au réchauffement de l'air inspiré, le plus souvent à l'aide de filtre simple.
6. Complications lors de l'extubation :
 - a) Laryngospasme : aspiration pharyngée, administration d'oxygène pur au masque, éventuellement reprise de la curarisation par succinylcholine IV.

b) Œdème laryngé : inhalation de gaz chauds et humidifiés enrichis en O₂, adrénaline à 1/1 000^e en aérosol (0,5 ml/kg jusqu'à 5 ml) ou 0,25 mg/kg de dexaméthasone par voie IV, suivie par une injection de 0,1 mg/kg¹ toutes les 6 heures. En présence d'une détresse respiratoire, l'intubation s'impose, en utilisant alors un tube de diamètre inférieur.

7. Les complications tardives (dysphonies, sténoses trachéales) peuvent être prévenues par une maîtrise technique, l'utilisation de sondes de calibre approprié et des soins conformes apportés au malade intubé.

IODE

Liste II.

Utilisations multiples. Constituant de nombreux produits de contraste (voir ce mot). De très nombreux médicaments contiennent de l'iode (Cordarone, Colchimax...). Est utilisé sous forme d'iodure de potassium sous plusieurs formes.

I. SOLUTION DE LUGOL FORTE

Composition :

Iode	1 g
Iodure de potassium	2 g
Eau distillée	qsp 20 g

Indications

Maladie de Basedow (mais contre-indiqué dans les goitres nodulaires toxiques où elle peut accentuer l'hyperthyroïdie). Explorations scintigraphiques non thyroïdiennes utilisant l'iode radio-actif (MIBG, iodocholestérol...) afin de saturer la thyroïde.

Posologie

10 à 45 gouttes/j dans un peu de lait, en deux à trois prises.

II. IODURE DE SODIUM

Indication

Crise thyrotoxique de la maladie de Basedow.

Posologie

1 g par voie IV toutes les 8 heures.

III. IODURE DE POTASSIUM

Disponible auprès de la pharmacie centrale des armées, en comprimés à 130 mg.

Indications

Accidents d'exposition à l'iode radioactif (accidents de centrales nucléaires) : 1 comprimé par jour pendant 10 à 15 jours. En cas de comprimé indisponible : soluté de Lugol à 2 g d'iodure de potassium pour 100 ml à la dose de 10 ml/j.

Effets indésirables

Sous n'importe quelle forme, l'iode sature le corps thyroïde de 15 jours à 1 an selon le produit utilisé. Le Lipiodol peut saturer la thyroïde pendant de nombreuses années. L'iode peut, dans certains cas, provoquer une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie transitoires.

Voir Médicaments et allaitement, p. 396.

Intoxication : voir tableau 191, p. 1269.

IODE RADIO-ACTIF

Le corps thyroïde, en l'absence de surcharge iodée exogène, concentre l'iode (300 fois par rapport aux autres tissus). L'iode radio-actif utilise cette propriété pour explorer la thyroïde (voir Exploration fonctionnelle de la thyroïde), et surtout pour traiter l'hyperthyroïdie et le cancer thyroïdien différencié.

Indications et posologie

1. Hyperthyroïdie : un calcul de dose est nécessaire, fondé sur une courbe de fixation en fonction du temps, et le volume thyroïdien fixant. Dans une maladie de Basedow, dose habituelle de 2-8 mCi. Les goitres nodulaires toxiques sont plutôt une indication opératoire, mais peuvent justifier une dose d'iode radio-actif plus forte, de l'ordre de 20 mCi.

2. Cancer thyroïdien différencié : ^{131}I à forte dose (50 à 100 mCi ou plus), détruit les reliquats thyroïdiens et, à condition qu'il n'y ait plus de reliquat thyroïdien sain, il atteint et peut détruire les métastases. Isolement en chambre plombée nécessaire (1 semaine).

Contre-indications

Grossesse (danger fœtal). Surcharge iodée (iode radioactif inefficace).

Incidents

Rares. Pancytopénie, inflammation vésicale transitoire.

ISONIAZIDE

Liste I.

Syn : INH. Hydrazide de l'acide isonicotinique. Spécialités : Rimifon, en comprimés à 50 et 150 mg et en ampoules à 500 mg ; Isotamine et PMS-Isoniazide, en soluté buvable à 10 mg/ml, disponibles selon une procédure temporaire d'utilisation (voir tableau 103, p. 404). Antituberculeux majeur, bactéricide, taux de résistance faible. Métabolisme hépatique en un dérivé mono-acétylé (hépatotoxique), lui-même ré-acétylé en un dérivé non toxique.

Indications

Tuberculose dans toutes ses localisations, en association avec d'autres antituberculeux selon les schémas en vigueur.

En monochimiothérapie au cours de l'infection tuberculeuse.

Posologie

4 à 5 mg/kg/j en 1 prise unique matinale quotidienne.

Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

Effets indésirables

Hépatite cytolytique et cholestatique, surtout en association avec la rifampicine, régressive à l'arrêt du médicament. Troubles psychiques, favorisés par des antécédents psychiatriques. Polynévrite des membres inférieurs. Convulsions. Lupus induit. Gynécomastie. La plupart des incidents sont passagers et la tolérance d'ensemble bonne.

Intoxication : voir tableau 191, p. 1269.

ISOPRÉNALINE

Liste I.

Syn : isopropylnoradrénaline. Dihydroxy-3,4-phényl-1-isopropylamino-2-éthanol. Amine sympathicomimétique ayant une action chronotrope positive. Spécialité : Isuprel, en ampoules injectables par voie IV à 0,2 mg/ml.

Indications

Médicament d'urgence du syndrome d'Adams-Stokes (accélération d'un échappement ventriculaire) et des torsades de pointes sur QT long acquis, en attendant une stimulation cardiaque temporaire ou définitive.

Posologie

Perfusion IV continue de 5 ampoules de 0,2 mg dans un flacon de 250 ml de sérum glucosé isotonique, mis à l'abri de la lumière ; le débit de la perfusion est réglé pour obtenir un rythme de 60 à 80/min.

Effets secondaires

Tachycardie ventriculaire et ischémie myocardique chez le coronarien, incitant à diminuer le débit de la perfusion.

ITRACONAZOLE

Liste I.

Antifongique du groupe des triazolés, actif sur les levures et les champignons filamenteux (particulièrement *Aspergillus sp.*). Meilleure absorption au cours d'un repas avec des variations d'un individu à l'autre. Fortement lié aux protéines plasmatiques, l'itraconazole a de bonnes concentrations tissulaires, mais se retrouve peu dans les liquides biologiques (salive, urine, LCR). Demi-vie plasmatique de 20 heures. Élimination par les urines (35 %) et les fèces (50 %) sous forme d'un métabolite actif. Spécialité : Sporanox, en gélules à 100 mg, solution buvable 10 mg/ml et solution injectable IV (ampoules de 250 mg/25 ml).

Indications

1. Candidoses orales et/ou œsophagiennes chez les patients infectés par le VIH.

2. Mycoses systémiques : aspergillomes inopérables, aspergilloses pulmonaires invasives et aspergilloses disséminées en relais après l'amphotéricine B ou en cas d'insuffisance rénale ; chromomycoses.

3. Paracoccidioïdomycoses, histoplasmoses, sporotrichoses.

Posologie

100 à 400 mg/j avec une durée de traitement variable en fonction de l'affection en cause et de la pathologie sous-jacente.

Contre-indications

Allergie aux triazolés, femme enceinte, allaitement.

Effets indésirables

Rares. Augmentation des transaminases, éruptions cutanées et nombreuses interactions médicamenteuses avec la rifampicine, la ciclosporine, le tacrolimus, la digoxine, la warfarine.

IVABRADINE

Liste I.

Anti-angoreux. Inhibiteur sélectif et spécifique du courant I_f . Contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque ; bradycardisant actif sur le nœud sinusal, sans effet inotrope négatif. Spécialité : Procoralan, en comprimés à 5 et 7,5 mg.

Indication

Traitement de l'insuffisance coronaire stable, en cas de contre-indication ou en association aux bêtabloquants.

Posologie

5 à 7,5 mg 2 fois par jour.

Effets indésirables

Phosphènes, céphalées, palpitations.

Contre-indications

Grossesse, allaitement, bradycardie, insuffisance hépatocellulaire.

IVERMECTINE

Liste II.

Microfilaricide utilisé dans le traitement des filarioses lymphatiques et à *Onchocerca volvulus* et de l'anguillulose. Efficace également sur les arthropodes (gale, poux). Spécialités : en zone tropicale, Mectizan, comprimés à 3 et 6 mg ; en France, Stromectol, comprimés à 3 mg.

Indications et posologie

1. Filarioses : 150 à 200 µg/kg en 1 prise, une ou deux fois par an.
2. Anguillulose : 200 µg/kg en une prise (12 mg chez un adulte).
3. Gale sarcoptique : 200 µg/kg en une prise (12 mg chez un adulte), une 2^e cure à la même dose est souvent nécessaire 10 à 15 jours plus tard, notamment dans la gale norvégienne (hyperkératosique).

Contre-indications

Grossesse, allaitement. Filariose à *Loa loa* à très forte filarémie.

Contre-indiqué chez l'enfant âgé de moins de 5 ans.

Effets indésirables

Dans les filarioses, ont été rapportés des œdèmes, des réactions de type urticaire ou prurit, un état fébrile. Ils sont plus fréquents chez les enfants et les expatriés que chez les autochtones.

KÉTAMINE

Liste I.

Anesthésique d'action brève, dérivé de la phencyclidine. La kétamine est disponible sous forme de solution à 10, 50 et 100 mg/ml.

Indications et posologie

1. Induction de l'anesthésie générale chez le patient instable (hypovolémie, sepsis, insuffisance cardiaque sans composante ischémique importante) ou en état de mal asthmatique : 2 à 3 mg/kg par voie IV et de 4 à 8 mg/kg par voie IM.

2. Sédation pendant les procédures diagnostiques ou thérapeutiques pénibles : 1 mg/kg (enfants) à 2 mg/kg (adultes) par voie IV ou 3 à 6 mg/kg par voie orale ou rectale engendre une perte de conscience en moins d'une minute pour une durée de 10 à 15 minutes.

Contre-indications

Insuffisance coronarienne, hypertension artérielle, hypertension intracrânienne, affections psychiatriques lourdes.

Effets indésirables

Troubles neuropsychiques (cauchemars, hallucinations, agitation) au moment du réveil chez 5 à 30 % des patients ; ils peuvent être atté-

nués par de faibles doses de benzodiazépines. Augmentation des sécrétions laryngées et trachéales. Hypertension intracrânienne par vasodilatation cérébrale.

KÉTOCONAZOLE

Liste I.

Antifongique du groupe des imidazolés. Bonne absorption digestive, augmentée pendant les repas ; élimination surtout digestive. Spécialités : Nizoral, en comprimés à 200 mg ; Kétoderm, en crème, gel, spray pour application locale, en shampoing (sachet ou tube monodose).

Indications

1. Fongistatique. Action synergique avec la fluocytosine, action antagoniste avec l'amphotéricine B.

2. Pityriasis versicolor, dermatophytoses, candidoses superficielles, histoplasmoses, mycétomes fongiques, blastomycoses nord-américaines, coccidioïdomycose, chromomycose.

3. Syndrome de Cushing (hors AMM), en raison de l'inhibition de la stéroïdogénèse surrénalienne à fortes doses.

Posologie

1. Mycoses superficielles en cas de lésions disséminées ou résistantes au traitement local : chez l'adulte, de 200 à 400 mg/j ; chez l'enfant, de 4 à 7 mg/kg/j. La durée du traitement est d'1 mois pour les mycoses de la peau glabre, de 3 à 12 mois pour les onyxis. Associer à un traitement local.

2. Mycoses profondes : chez l'adulte, de 400 mg à 1 g/j ; chez l'enfant, 7 mg/kg/j. La durée du traitement est de 3 mois au moins pour l'histoplas-mose ; le traitement est à poursuivre jusqu'à guérison pour les cocci-dioïdomycoses, les blastomycoses, les chromomycoses et les mycétomes fongiques.

3. Syndromes de Cushing : 800 à 1 200 mg/j.

Incidents

Troubles digestifs, élévation des enzymes hépatiques, prurit, céphalées, vertiges, rashes.

Précautions d'emploi

L'absorption est augmentée en cas d'administration au cours des repas, diminuée en cas de prise dans les 2 heures précédentes de cimé-tidine, d'anti-acides, d'anticholinergiques.

Contre-indications

Grossesse. Insuffisance hépatique. Association avec la griséofulvine, rifampicine, ciclosporine, tacrolimus, warfarine.

Voir Médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

LACOSAMIDE

Liste I.

Anti-épileptique. Spécialité : Vimpat, en comprimés à 50, 100, 150 et 200 mg. Actuellement disponible uniquement en rétrocession hospitalière (voir tableau 102, p. 402).

Indications

Épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, à partir de 16 ans, uniquement en association.

Posologie

200 à 400 mg/jour en 2 prises ; titration nécessaire par paliers de 50 ou 100 mg/semaine.

Contre-indications

Bloc auriculo-ventriculaire du 2^e ou du 3^e degré.

Effets indésirables

Vertiges, nausées, diplopie, sédation, asthénie, dépression. Allongement de PR dose-dépendant. Absence d'effet inducteur enzymatique.

LACTULOSE

Disaccharide de synthèse non absorbable, ayant pour propriété, administré par voie entérale, de diminuer la production et l'absorption d'ammoniaque. Parmi les nombreuses spécialités : Duphalac, en soluté buvable à 0,66 g/ml. Le lactitol (Importal, en comprimés à 5 g et sachet à 10 g) est un produit de structure et d'indications similaires.

Voir aussi Laxatifs osmotiques.

Indications

Hyperammoniémies.

Posologie

Variable, 20 à 200 ml/j per os, par sonde digestive ou en lavement (à diluer au 1/3 dans de l'eau physiologique) : elle doit obtenir une augmentation du débit fécal avec selles molles.

LAMIVUDINE

Liste I.

Analogue nucléosidique antiviral utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH et de l'hépatite chronique B. Spécialité : Epivir, en comprimé à 150 et 300 mg et en solution buvable à 10 mg/ml.

Indications

1. Infection par le VIH.

2. Hépatite chronique B : patient avec répllication virale (ADN du virus de l'hépatite B et antigène HBe présents dans le sérum) et signes d'hépatite chronique (transaminases augmentées). À utiliser de préférence après échec de l'IFN alpha.

Posologie

1. Infection par le VIH : 300 mg/j (adultes, adolescents), 4 mg/kg/j (enfants).

2. Hépatite chronique B : 100 mg/j. Durée du traitement d'un an au moins, jusqu'à disparition de l'ADN viral B et de l'antigène HBe et apparition d'anticorps anti-HBe.

Effets secondaires

Très bonne tolérance. Risque d'échappement pendant le traitement avec réapparition de l'ADN viral B dans le sérum et augmentation des transaminases (correspond à l'apparition de virus B mutants résistants à la lamivudine).

LAMOTRIGINE

Liste I.

Anti-épileptique. Spécialité : Lamictal, en comprimés à 25, 50 et 100 mg.

Indications

Épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, en association avec un autre traitement antiépileptique, chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

Posologie

Posologie initiale limitée à 25 mg, 1 jour sur 2, en une prise durant les deux premières semaines, puis augmenter progressivement. La posologie habituelle d'entretien est de 100 à 200 mg par jour, répartis en 1 à 2 prises.

Effets indésirables

Éruption cutanée (risque majoré par l'association avec l'acide valproïque). Interférence médicamenteuse avec la carbamazépine.

Intoxication : voir tableau 191, p. 1269.

LANOLINE

Syn : lanoléine. Graine de suint purifiée. Mélange très complexe d'acides gras estérifiés et d'alcools libres ; parmi ceux-ci, le cholestérol lui confère la propriété d'absorber 2 fois son poids d'eau. Miscible aux corps gras. Entre dans la composition des pommades et crèmes dermiques.

LARMES ARTIFICIELLES

Les solutions commerciales de larmes artificielles (Larmes artificielles Martinet) ne sont que des solutions de chlorure de sodium à 14 ‰. Elles ne reproduisent pas la composition du liquide lacrymal (lysozyme, 7 g/l de protéines, 0,6 g/l de glucose, 0,30 g/l d'urée). Elles sont employées lors des xérophtalmies, en particulier syndrome de Gougerot-Sjögren.

LARONIDASE

Liste I.

Syn : alpha-L-iduronidase. Enzyme produite par recombinaison du gène humain dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Spécialité : Aldurazyme, solution injectable IV à 100 UI/ml.

Indication

Mucopolysaccharidose de type 1.

Posologie

Perfusion intraveineuse de 100 à 200 UI/kg, une fois par semaine.

Effets indésirables

Généralement mineurs : bouffées vasomotrices, arthralgie, éruption cutanée, douleurs abdominales, céphalées. Très fréquents : anticorps

IgG anti-laronidase ; leur influence sur l'efficacité n'est actuellement pas connue.

LASER

Mot composé par les initiales de *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*. Procédé d'émission d'un rayonnement électromagnétique cohérent, monochromatique et de haute énergie. Lorsque sa longueur d'onde est dans le visible ou le proche infrarouge, il n'est pas absorbé par les tissus et milieux transparents qu'il traverse et permet d'atteindre une cible en profondeur.

1. Le *laser à l'argon* (émission dans le visible entre 471,5 et 514,5 nm) peut être transmis par fibre optique. Très utilisé en ophtalmologie pour photocoaguler la rétine, il est utilisé dans la prévention du décollement de rétine au stade de déchirure (ou de menace de déchirure), le traitement des rétinopathies diabétiques, des occlusions veineuses, des angiomes et des rétinopathies de la drépanocytose et dans certaines interventions laryngées en milieu spécialisé.

2. Les *laser-diodes* émettent dans différentes couleurs visibles et commencent maintenant à remplacer les tubes argon, crypton, et autres gaz.

3. Les *lasers CO₂* sont des lasers de forte puissance utilisés pour couper et coaguler, en chirurgie générale par exemple, ou au cours de certaines endoscopies pour le traitement des sténoses bronchiques ou trachéales, en gastro-entérologie pour la résection de lésions polypoides.

4. Le *laser YAG*, émis par un cristal grenat d'yttrium-aluminium (longueur d'onde de 1 060 nm dans le proche infrarouge), est un laser qui ne coagule pas, mais qui provoque un claquage optique pouvant rompre des structures très fines. Il est utilisé en ophtalmologie pour rompre, sans avoir à ouvrir l'œil, une cataracte secondaire après implant ou faire un trou dans l'iris en prévention d'une crise de glaucome aigu. On l'utilise également en extrémité de sonde intra-artérielle ou intracoronaire pour forer un chenal dans l'axe du vaisseau.

5. Le *laser-excimer (Excited dimer)* émet dans l'ultraviolet (193 nm). Il fournit des densités d'énergie capables de rompre les liaisons inter-atomiques et de réaliser une photoablation de tissu. Il est utilisé en ophtalmologie pour le traitement de la myopie et d'autres vices de réfraction par remodelage de la courbure de cornée.

6. Le *laser femtoseconde*, aux impulsions ultracourtes, permet de découper un plan de dissection dans la cornée au cours des chirurgies de myopies. Encore en développement, il semble destiné à grand avenir.

Régulièrement sont mis au point des appareils générant de nouvelles longueurs d'onde, élargissant les applications de ce procédé.

LAXATIFS

Substances ayant pour propriété de provoquer ou faciliter l'exonération intestinale. Leur mode d'action relève de nombreux mécanismes concourant à stimuler le péristaltisme : augmentation de la consistance et du volume du bol fécal (cellulose, mucilages), son hydratation (stimulants par irritation de la muqueuse, osmotiques, produits de lest).

I. LAXATIFS À EFFET SÉCRÉTOIRE

Ils ont en commun de provoquer une sécrétion hydroélectrolytique dans le côlon et souvent dans l'intestin grêle. Une action concomitante sur la motricité intestinale peut s'ajouter à cet effet sécrétoire. La plupart de ces laxatifs entraînent des lésions de la muqueuse intestinale, avec pertes de protéines plasmatiques. Ces lésions restent le plus souvent bénignes, mais peuvent aboutir à des rectocolites et à des iléites plus sévères, réalisant la maladie des laxatifs, très rare. Parmi les plus utilisés : Boldoflorine, Contalax, Dulcolax, Fructines Vichy, Grains de Vals, sels de magnésium, Modane, Mucinum, bourdaine, Péristaltine, Pursesnide, Sénokot, Tamarine, nombreuses tisanes laxatives ou dépuratives, etc.

Indications

Préparation au lavement baryté et à la coloscopie. Constipation « maladie » de certaines personnes âgées.

Contre-indications

Ne doivent pas être utilisés de manière prolongée dans le traitement de la constipation. Maladies inflammatoires de l'intestin. Syndromes douloureux abdominaux de cause inconnue.

Effets indésirables

Diarrhée, douleurs abdominales. Aggravation de la symptomatologie du syndrome de l'intestin irritable. Pertes, en règle générale mineures, de protéines plasmatiques. La mélanose colique (laxatifs anthraquinoniques), les troubles hydroélectrolytiques (hypokaliémie), l'hypoprotidémie, l'iléocolite des laxatifs sont dus à une utilisation prolongée à fortes doses (voir Maladie des laxatifs, p. 600).

II. LAXATIFS OSMOTIQUES

Ils agissent en entraînant une importante sécrétion d'eau et d'électrolytes dans l'intestin grêle. Lorsque le laxatif est un glucide ou un alcool fermentescible, les acides gras volatils formés dans le côlon y stimulent l'absorption hydrosodée. Leur prise continue entraîne une adaptation de la flore colique et stimule ainsi la fermentation lactique. Glucides non absorbables : lactulose (Duphalac, Lactulose). Alcools peu absorbables : mannitol (Manicol), sorbitol (Sorbitol, Sorbostyl). Laxatifs non fermentescibles : sulfate de soude, macrogol (PEG 4000).

Indications

Constipation « maladie » rebelle au son, aux mucilages, à l'huile de paraffine et aux stimulants de l'exonération.

Posologie

Variable d'un laxatif à l'autre, et, pour les glucides et alcools, d'un individu à l'autre.

Effets indésirables

Diarrhée ou, à l'inverse, épuisement de l'effet. Flatulences. Majoration des signes fonctionnels du syndrome de l'intestin irritable.

III. PRODUITS DE LEST

Effet de lest par leur pouvoir hydrophile et par l'augmentation de la masse bactérienne colique.

1. Son de blé. En vrac ou dans de nombreux produits de l'industrie agro-alimentaires.

2. Mucilages. Nombreuses spécialités : Inolaxine, Normacol (gomme sterculia) ; Psyllium Langlebert (psyllium), Spagulax (Ispaghul), etc.

Indications

Constipation « maladie » et intestin irritable.

Posologie

Son : 20 g/j en moyenne. Mucilages : 6 à 10 g/j.

Contre-indications

Sténoses du tube digestif. Mégacôlon.

Effets indésirables

Bézoards. Météorisme (atteindre progressivement la dose efficace). Certaines spécialités contiennent beaucoup de saccharose.

IV. PRÉPARATION À LA COLOSCOPIE ET À LA CHIRURGIE COLIQUE

Plusieurs formes utilisables :

1. Solution isotonique osmotiquement active de macrogol (PEG 4000).
2. Solution de Fordtran. Ne contient ni sucre, ni alcool. Pour 1 litre, la composition est la suivante :

Chlorure de sodium.....	1,46	g	(25 mmol)
Chlorure de potassium.....	0,75	g	(10 mmol)
Bicarbonate de sodium.....	1,68	g	(20 mmol)
Sulfate de sodium.....	12,9	g	(40 mmol)
Polyéthylène-glycol 4000.....	64	g	

Posologie moyenne : 3 à 4 litres à ingérer le plus vite possible (moins de 2 heures) ou à infuser dans l'estomac.

3. Fleet phospho-soda. Il s'agit d'une solution hypertonique d'hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté et de dihydrogénophosphate de sodium dihydraté. Son ingestion (2 flacons-dose de 45 ml) doit s'accompagner de boissons abondantes et de restrictions alimentaires selon un agenda précis débutant la veille du rendez-vous. L'avantage est d'éviter l'ingestion rapide de grandes quantités de liquides imposée par la préparation classique.

Indications

Préparation classique à la coloscopie et à la chirurgie colique à froid.

Contre-indications

Sténoses intestinales (les trois méthodes). Le fleet phospho-soda est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque congestive ou rénale et chez l'enfant. À utiliser avec précaution en cas de prise de médicaments pouvant affecter les taux d'électrolytes.

Effets indésirables

Symptômes digestifs bénins. Hyperphosphatémie transitoire asymptomatique (fleet phospho-soda). Réactions allergiques. Inhibition de l'absorption des médicaments pris simultanément.

LÉFLUNOMIDE

Liste I.

Inhibiteur de la synthèse des pyrimidines, réduisant la prolifération des lymphocytes T. Spécialité : Arava, en comprimés à 10, 20 et 100 mg.

Indications

Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, avec réduction des symptômes cliniques et des érosions osseuses. Rhumatisme psoriasique actif.

Posologie

Dose de charge de 100 mg/j pendant 3 jours ; dose d'entretien de 10 à 20 mg une fois par jour pour la polyarthrite rhumatoïde et de 20 mg/j pour le rhumatisme psoriasique. Nécessité d'une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et d'une élimination rapide par procédure de « purge » par cholestyramine ou par charbon activé en cas de désir de grossesse.

Événements indésirables

Réaction cutanée, pneumopathie interstitielle. Hépatite cytolytique, parfois grave (fatale dans quelques cas). Anémie, leucopénie, thrombopénie, pancytopenie. Surveiller l'hémogramme et les transaminases régulièrement en cours de traitement. En cas de pancytopenie, d'une élévation des transaminases (en particulier ALAT) persistant à plus de 2 fois la normale ou atteignant 3 fois la normale, le traitement doit être arrêté et une procédure de « wash-out » doit être initiée.

LÉNALIDOMIDE

Liste I.

Analogue structural du thalidomide, avec laquelle elle partage des propriétés anti-angiogéniques et immunomodulatrices. Élimination rénale. Spécialité : Revlimid, gélules à 5, 10, 15 et 25 mg. Prescription hospitalière avec délivrance en rétrocession par les pharmacies hospitalières (voir tableau 102, p. 402).

Indications

Myélome en rechute après échec d'un premier traitement, en association avec la dexaméthasone. Myélodysplasies avec délétion 5q (indication hors AMM).

Posologie

25 mg/j, pendant 3 semaines, suivies d'une semaine d'interruption. Doit être adaptée à la fonction rénale (voir tableau 96, p. 385).

Effets indésirables

Différents de ceux du thalidomide : moindre toxicité neurologique, mais risque hématologique (thrombopénie, neutropénie) et de thrombose veineuse.

Précautions d'emploi

1. Traitement prophylactique par aspirine ou héparines de bas poids moléculaire, en particulier si coexistent des facteurs de risques tels que l'âge, des antécédents de thrombose, une forte masse tumorale, l'association à la dexaméthasone, l'érythropoïétine ou un agent cytotoxique.

2. Contraception efficace (en évitant les œstrogénostatifs) chez les femmes susceptibles de procréer : à commencer 4 semaines avant le début du traitement, pendant toute la durée de celui-ci et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du lénalidomide ; préservatifs chez les hommes traités en cas de rapport sexuel avec une femme susceptible de procréer.

LÉPIRUDINE

Liste I.

Inhibiteur spécifique de la thrombine. Hirudine recombinante, polypeptide de 65 acides aminés obtenu par recombinaison génétique chez la levure du gène de la sangsue *Hirudo medicinalis*. Élimination rénale. Demi-vie de 90 minutes. Spécialité : Refludan, flacons injectables IV à 50 mg.

Indications

Traitement anticoagulant en cas de thrombopénie sévère imputable à l'héparinothérapie.

Posologie

0,4 mg/kg en bolus IV, puis 0,15 mg/kg/heure en perfusion veineuse continue.

Contrôler le temps de céphaline activé qui doit être double du temps témoin. Diminuer la posologie en cas d'insuffisance rénale.

Contre-indications

Risque hémorragique associé (plaie opératoire, traumatisme viscéral ou biopsie d'organe récents, lésions digestives...) : l'absence d'antidote doit rendre très prudent le maniement de cet anticoagulant. Insuffisance rénale sévère. Grossesse.

LÉVÉTIRACÉTAM

Liste I.

Anti-épileptique. Produit généralement bien toléré et utilisable dans la plupart des épilepsies, qui a l'avantage de comporter une forme injectable. Spécialité : Keppra, gélules à 250, 500 et 1 000 mg, solution buvable à 100 mg/ml et solution à diluer pour perfusion à 100 mg/ml.

Indications

Épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire à partir de 16 ans (en monothérapie). Épilepsies partielles et épilepsies généralisées tonico-cloniques ou myocloniques à partir de 12 ans (en association).

Posologie

500 mg à 1 g/j en 2 prises, maximum 1 500 mg/j. À adapter suivant la fonction rénale.

Effets indésirables

Asthénie, sédation.

LÉVOMÉPROMAZINE

Liste II.

Syn : lévopromazine. Neuroleptique, dérivé de la phénothiazine. Dans le groupe des phénothiazines aliphatique, la lévomépromazine est trois fois plus hypothermisante, quatre fois plus potentialisatrice des barbituriques et des morphiniques que la chlorpromazine et douée de propriétés sédatives importantes. Spécialité : Nozinan, en comprimés à 25 et 100 mg, en gouttes (1 goutte = 1 mg) et en ampoules injectables par voie IM ou exceptionnellement IV à 25 mg.

Indications

Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

Posologie

En psychiatrie : 25 mg (50 à 200 mg en suppositoires dans certains cas d'algies intenses, 2 à 10 mg dans les indications mineures).

Effets indésirables

Voir Neuroleptiques.

LIDOCAÏNE

Liste II.

Syn : lignocaïne. Diéthylamino 2-6 diméthyl acétanilide. Anesthésique local par inhibition de la naissance et de la propagation de l'influx neuronal. Métabolisée par le foie, excrétée par voie rénale sous forme de métabolites inactifs. Activité

anti-arythmique puissante (classe Ib) après administration parentérale. Spécialités pour anesthésie locale : Xylocaïne, solution injectable à 0,5, 1 et 2 % (ces deux dernières sans ou avec adrénaline à 4 %), en solution à 5 % pour rachianesthésie, en nébuliseur à 5 % (voie oropharyngée), en gel à 2 %, en association avec la naphtazoline pour l'anesthésie de contact, et sous le nom de Xylocard en solution injectable à 20 et 50 mg/ml (flacons de 100 mg et 1 g).

Indications et posologie

1. Anesthésie locale, infiltrations stellaires, lombaires, rachianesthésie : 50 à 300 mg selon le territoire à anesthésier.

2. En cardiologie, traitement et prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaire menaçant le pronostic vital, notamment à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde : bolus IV de 50 à 100 mg, suivi d'une perfusion à régler pour obtenir un débit de 2 à 4 g/j. Risque de convulsion en cas de surdosage.

Contre-indications

Antécédent d'hypersensibilité.

Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

LINCOSANIDES

Liste I.

Famille d'antibiotiques proches des macrolides.

1. Mode d'action : inhibition de la synthèse protéique par fixation sur la sous-unité 50S des ribosomes.

2. Mode de résistance : modification de la cible ribosomale de l'antibiotique. Résistance croisée avec les macrolides possible.

3. Pharmacocinétique : bonne absorption digestive ; bonne diffusion tissulaire à l'exception du LCR ; élimination surtout biliaire.

4. Spectre d'activité : cocci Gram positif et anaérobies.

Indications

Infection à cocci à Gram positif si allergie à la pénicilline et infection à anaérobie (digestive, pelvienne) en première intention.

Toxoplasmose en deuxième intention (si contre-indication aux sulfamides).

Posologie

Tableau 66. — Lincosanides.

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	POSOLOGIE
Clindamycine	Dalacine	gél à 75, 150, 300 mg, amp inj à 0,6 et 0,9 g, lotion 10 mg/ml	<i>Per os</i> adultes : 0,6-2,4 g/j enfants : 8-25 mg/kg/j <i>IM et IV lente</i> adultes : 0,6-2,4 g/j Enfants : 15-40 mg/kg/j
Lincomycine	Lincocine	gél à 500 mg, amp inj de 600 mg	<i>Per os</i> adultes : 1,5-2 g/j enfants : 30-60 mg/kg/j <i>IM et IV lente</i> adultes : 0,6-1,8 g/j enfants : 10-20 mg/kg/j

Contre-indications

Grossesse, allaitement.

Effets indésirables

Troubles digestifs avec surtout possibilité de colite pseudo-membraneuse. Troubles hématologiques. Allergie cutanée. Cytolyse hépatique. Toxicité cardiovasculaire si injection intraveineuse directe. Diminution de posologie si insuffisance rénale ou hépatique.

LINIMENT OLÉO-CALCAIRE

Mélange à parties égales d'eau de chaux et d'huile d'olive.

Indications

Brûlures, eczéma aigu, dermatoses très irritables.

LISURIDE

Liste I.

Agoniste dopaminergique (récepteurs D2) : inhibition puissante de la sécrétion de prolactine et stimulation des récepteurs D2 nigro-striés. Absorption digestive complète en 80 minutes. Demi-vie de 2 à 3 heures. Élimination hépatique et rénale. Spécialité : Doperpine, comprimés à 0,2 et 0,5 mg.

Indications et posologie

1. Maladie de Parkinson : dose progressive jusqu'à 1 à 2 mg/jour.
2. Hyperprolactinémie : commencer par 0,1 mg le soir ; risque d'intolérance (mineure) au début ; augmenter tous les 2-3 jours jusqu'à la dose quotidienne de 0,2 à 0,6 mg en 2 à 3 prises.

Incidents

Nausées, vomissements, céphalées, hypotension orthostatique, hallucinations et confusion.

LITHIUM (SELS DE)

Liste II.

Antipsychotique normothymique. Le produit est éliminé par voie rénale. Spécialités : Téralithe (lithium carbonate) en comprimés à 250 mg (correspondant à 4,38 mmol de Li) et en comprimés LP à 400 mg ; Neurolithium (lithium gluconate) en ampoules de 5 et 10 ml à 200 mg/ml (correspondant à 0,992 mmol/ml de Li).

Indications

1. Traitement curatif de l'état maniaque : la durée du traitement d'un premier accès est de 6 mois avec arrêt progressif.
2. Prévention des récurrences maniaques et dépressives (instauration recommandée dès le deuxième épisode).
3. Traitement des troubles dépressifs unipolaires (dès le troisième épisode), dans les troubles schizoaffectifs ainsi que dans les dépressions résistantes.

Posologie

Leur emploi n'est possible que sous contrôle régulier de la lithiémie : prélèvement le matin, à jeun du médicament, 12 heures après la dernière prise (voir Taux sanguins des médicaments, p. 373). Contrôle de la lithiémie hebdomadaire le 1er mois, mensuel le 1^{er} trimestre, trimestriel la 1^{re} année, puis 2 fois par an.

1. Traitement curatif : lithiémie entre 0,9 et 1,2 mEq/l.

2. Traitement préventif : lithiémie entre 0,5 et 0,8 mEq/l pour le Téralithe 250 et le Neurolithium, et entre 0,8 et 1,2 mEq/l pour le Téralithe 400 LP.

La posologie quotidienne doit être répartie en 2 ou 3 prises, sauf pour le Téralithe 400 LP qui est utilisé en monoprise vespérale.

Contre-indications

Insuffisance rénale. Grossesse, voir tableau 97, p. 392. (une mesure de contraception efficace est nécessaire), allaitement (voir Médicaments et allaitement, p. 396). Insuffisance cardiaque, coronarite, hypertension artérielle. Traitement salidiurétique, hyponatrémie, dysfonctionnement thyroïdien. Insuffisance hépatocellulaire.

Interactions médicamenteuses

Associations déconseillées : anti-inflammatoires non stéroïdiens, diurétiques thiazidiques, inhibiteur de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Effets indésirables

Hypothyroïdie, hyponatrémie, tremblement, polyurie insipide, somnolence, confusion, hypotension, protéinurie et tubulopathie, polynucléose et lymphopénie, troubles digestifs (nausées, douleurs abdominales, selles molles), faiblesse musculaire, soit avec polydipsie et polyurie, prise de poids, parfois développement d'un goitre euthyroïdien, troubles sexuels, troubles de la repolarisation et de la conduction (allongement du QTc), effet tératogène (malformations cardiaques notamment).

Intoxication

Voir tableau 191, p. 1269.

LITHOTRITIE EXTRA- ET ENDOCORPORELLE

Technique de destruction des calculs des voies urinaires par voie transcutanée (lithotritie extracorporelle) ou trans-urétérale (lithotritie endocorporelle). Ce type de lithotritie repose sur la transmission d'ondes de choc qui sont produites par plusieurs types de générateurs.

I. LITHOTRITIE EXTRACORPORELLE

Les générateurs sont de trois types : électro-hydrauliques (Dornier, Sonolith, Direx), piézoélectriques (système de cristaux de quartz mis en mouvement : EDAP, Piezolith), ou électromagnétiques (Siemens). Le repérage des calculs est radioscopique pour les calculs du rein et de l'uretère (Dornier, Siemens, Direx) ou échographique (Sonolith, EDAP, Piezolith) pour les calculs du rein uniquement. Ce traitement se fait généralement sous neuroleptanalgésie et souvent en ambulatoire.

Indications et résultats

Calculs du rein (inférieurs à 2,5 cm) et de l'uretère surtout lombaire et pelvien.

Le pourcentage de succès varie selon les machines et le type de calcul de 55 à 85 %.

II. LITHOTRITIE ENDOCORPORELLE

Création d'une onde de choc directement sur le calcul à travers un endoscope (rénal ou urétéral). Les générateurs sont de trois types : électro-hydrauliques (Rivolith), à ultrasons (Sonotrod) ou à laser pulsé à colorant (Puisolith, Candela).

Indications

Calculs volumineux du rein traités par néphrolithotomie percutanée, calculs de l'uretère traités par urétéroscopie.

LOPÉRAMIDE

Liste II.

Dérivé des opiacés à faible absorption digestive. Antidiarrhéique, il stimule l'absorption d'eau et d'électrolytes et inhibe le péristaltisme. Il ne présente pas d'effet sur le système nerveux central aux doses préconisées. Spécialité : Imodium, en gélules à 2 mg et en solution à 0,2 mg/ml.

Indications

Traitement symptomatique des diarrhées aiguës et des diarrhées chroniques avec accélération du transit intestinal.

Posologie

Adultes : 2 à 8 gélules/j (peut être dépassée dans certains cas).

Enfants de moins de 8 ans : ne pas dépasser 10 gouttes/kg par jour (25 gouttes = 0,2 mg).

Contre-indications

Poussées aiguës de maladies inflammatoires de l'intestin.

Effets indésirables

Constipation en cas de surdosage.

LYSOZYME

Syn : muramidase. Protéine isolée par Fleming en 1922. Excrétée dans les sécrétions nasales, salivaires et sudoripares, elle est aussi présente dans le blanc d'œuf et les grains azurophiles des granulocytes et des monocytes. Activité hydrolytique sur l'acide muramique des parois bactériennes. Spécialités : Lyso-6 (chlorhydrate de lysozyme 20 mg, chlorhydrate de pyridoxine 10 mg), Lysopaïne, comprimés à 20 mg.

Indication

Stomatite érosive.

Posologie

3 à 6 comprimés par jour.

MACROLIDES

Liste I.

Famille d'antibiotiques comportant de nombreux dérivés. Les huit molécules actuellement commercialisées sont listées dans le tableau 67.

1. Mode d'action : inhibition de la synthèse protéique (interaction avec les ribosomes).

2. Mode de résistance (chromosomique ou plasmidique) : modification de la liaison au ribosome ; efflux (résistance aux lincosamides et streptogramines souvent associée).

3. Pharmacocinétique : bonne absorption digestive. Excellente diffusion tissulaire sauf dans le liquide céphalorachidien. Élimination essentiellement biliaire après inactivation partielle.

Tableau 67. — Macrolides.

DCI	SPÉCIALITÉS	PRÉSENTATIONS	POSOLOGIE	INDICATIONS
Azithro- mycine	Azadose	cp 600 mg	1 200 mg/semaine	Prévention des mycobactérioses. Urétrites et vaginites à <i>Chlamydia</i>
	Zithromax	cp 250 mg	1 g en une prise	
Clarithro- mycine	Naxy Zeclar	cp 500 mg cp 250 mg	1 à 2 g/j	Mycobactérioses, infections à <i>Helicobacter pylori</i> , infections ORL et bronchiques à germes sensibles
Dirithro- mycine	Dynabac	cp 250 mg	500 mg/j	Infections à streptocoque, staphylocoque, mycoplasme, <i>Chlamydia</i> , méningocoque, légionelle, gonocoque, tréponème, <i>Haemophilus ducreyi</i> , <i>Campylobacter Borrelia burgdorferi</i> En première intention : pneumopathies atypiques, légionellose, salpingite à chlamydia, chancre mou, infection à <i>Campylobacter jejuni</i> , toxoplasmose (Rovamycine) En deuxième intention : allergie aux bêta-lactamines, infection ORL (sauf otite de l'enfant), prophylaxie de l'endocardite bactérienne MST (syphilis, gonocoque, <i>Chlamydia</i>), maladie de Lyme Surinfection des broncho-pneumopathies chroniques obstructives Acné (lotion)
Érythro- mycine	Érythromycine	flacons IV 1 g	<i>Formes injectables IV</i> Adultes : 2 g/j Enfants : 30-40 mg/kg/j	
	Érythrocline	amp inj IV 500 mg, sachets 0,5 et 1 g		
	Abboticine	cp 200 mg	<i>Formes orales</i> Adultes : 2-3 g/j Enfants : 30-50 mg/kg/j	
	Propiocine	cp 500 mg		
	Logécine	gél 250 mg		
	Érythrogram	sachets 0,5 et 1 g		
	Éry	sachets 125 et 250 mg, cp 500 mg		
	Érythrogel	gel percutané 4 %		
	Éryfluid	lotion 4 %		
Josamy- cine	Josacine	susp buv 25, 50, 100 mg/ml, sachets 0,25, 0,5 et 1 g, cp 0,5 et 1 g	Adulte : 1-2 g/j Enfant : 50 mg/kg/j	
Midéca- mycine	Mosil	cp 400 mg	Adultes : 1,6 g/j	
Roxithro- mycine	Claramid	cp 100 et 150 mg	Adultes : 300 mg/j Enfants : 5-8 mg/kg/j	
	Rulid	cp 50, 100 et 150 mg		
Spiramy- cine	Rovamycine	flacons IV 1,5 MUI, cp 1,5 et 3 MUI, sachets 0,37, 0,75 et 1,5 MUI, sirop 0,375 MUI/5 ml	Adultes : 4,5 M UI IV/j Adultes : 6 à 9 M UI/j Enfants : 0,1 à 0,3 M UI/kg/j	

M UI : million d'unités.

Spectre d'activité : cocci Gram positif, bacilles anaérobies, *Haemophilus*, gonocoque, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Campylobacter* (érythromycine), Toxoplasme (spiramycine).

Indications et posologie

Voir tableau 67.

Effets indésirables

1. Troubles digestifs, allergie (cutanée, hyperéosinophilie), hépatite cholestatique, ototoxicité (forte dose, insuffisance rénale), ergotisme.
2. Interférences avec la théophylline, la digoxine, la ciclosporine, les stéroïdes, la carbamazépine, les antivitaminés K.

Voir Médicaments et allaitement, p. 396.

Contre-indications

Traitement par dérivés de l'ergot de seigle.

MASSAGE CARDIAQUE EXTERNE

Technique

1. Dès la suspicion d'un arrêt cardiaque et simultanément à l'appel à l'aide, étendre le malade sur un plan dur, superposer les deux mains à la partie basse du sternum et effectuer des pressions puissantes au rythme de 60 à 80/min.

2. Parallèlement à ces manœuvres, un assistant enregistre un tracé électrocardiographique : s'il montre une tachycardie ventriculaire ou une fibrillation ventriculaire, un choc électrique externe est délivré et répété en l'absence de récupération d'une activité électrique régulière et efficace ; dans le cas contraire, le massage cardiaque externe est poursuivi, le malade est ventilé au masque, puis intubé et une ou plusieurs injections intraveineuses, voire exceptionnellement intracardiaques d'adrénaline seront pratiquées.

MÉFLOQUINE

Liste II.

Antipaludique de synthèse. Spécialité : Lariam, en comprimés quadrisécables à 250 mg.

Indication

Traitement préventif ou curatif des accès de paludisme potentiellement résistants à d'autres thérapeutiques.

Posologie

1. Traitement curatif : dose totale de 25 mg/kg à répartir en 3 prises espacées de 8 heures à doses décroissantes, soit 3 comprimés à 250 mg, puis 2 comprimés à 250 mg, puis 1 comprimé à 250 mg pour un adulte de 60 kg.

2. Prévention : prise hebdomadaire de 1 comprimé à 250 mg chez l'adulte ou de 5 mg/kg chez l'enfant de plus de 15 kg.

Incidents ou accidents

Troubles digestifs, neurologiques (vertiges, convulsions) ou psychiatriques (délires, hallucinations, dépression, tentatives de suicide) observés plus volontiers avec les doses curatives, mais également sous prophylaxie et en cas de surdosage.

Contre-indications

Contre-indiquée chez les enfants de moins de 15 kg. Déconseillé chez et les femmes enceintes.

MÉLARSOPROL

Syn : Mel B. Arsenical trivalent (arsénone de l'acide triazinyl-arsinique combiné au BAL). Spécialité : Arsobal, en ampoules de 5 ml de solution à 3,6 % (1 ml = 36 mg de principe actif). Non commercialisé, on peut se le procurer dans les Pharmacies des hôpitaux, par l'intermédiaire d'une cellule spécialisée à l'OMS.

Indication

Trypanosomiase africaine aux deux périodes de l'affection. En phase neurologique, préférer l'éflornithine qui est moins toxique.

Posologie

3,6 mg/kg (sans dépasser 200 mg) par injection IV stricte, en cures de 3 jours (1 injection/j) : 3 ou 4 cures séparées par 7 à 15 jours. Effectuer l'injection chez un malade à jeun, couché et le reposer pendant les 5 heures suivant l'injection. N'utiliser que du matériel d'injection parfaitement sec (l'Arsobal est instable en présence d'eau).

Accidents

Encéphalopathie arsénicale grave (traitement par corticoïdes, adrénaline). Troubles digestifs, arthralgies, érythrodermie. Atteinte rénale (rechercher une protéinurie avant chaque injection).

MELPHALAN

Liste I.

4-[bis(2-chloroéthyl)amino]-L-phénylalanine. Moutarde azotée à action cytostatique. Spécialité : Alkèran, en comprimés à 2 mg et en ampoules injectables à 100 mg réservées à l'usage hospitalier.

Indications

Myélome multiple. Tumeurs solides. Conditionnement des greffes de moelle.

Posologie

Traitement d'attaque : 2 à 6 mg/j. Traitement d'entretien : 1 à 4 mg/j. Nécessité d'une surveillance hématologique stricte.

Conditionnement des greffes de moelle : 140 à 200 mg/m².

Effets secondaires

Forte toxicité. Aplasie médullaire d'apparition souvent retardée, toxicité myocardique à fortes doses (greffe de moelle).

MÉMANTINE

Liste I.

Antagoniste des récepteurs post-neuraux du N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Spécialité : Ebixa, en comprimés à 10 mg et solution buvable à 10 mg/ml.

Indication

Maladie d'Alzheimer dans sa forme modérée à sévère.

Posologie

10 à 20 mg/jour en deux prises.

Contre-indications

Association avec amantadine. Interactions possibles avec le dextro-méthorphane (présent dans plusieurs antitussifs), la kétamine, la lévodopa, les agonistes dopaminergiques, le dantrolène, le baclofène. Surveillance étroite des anticoagulants oraux.

Effets indésirables

Vertiges, céphalées, somnolence, constipation, hypertension artérielle.

MÉPOLIZUMAB

Anticorps monoclonal de type IgG1 humanisé. Bloque l'interaction de l'interleukine 5 et de son récepteur. Présenté en poudre pour solution injectable IV (flacons de 250 mg), disponible par procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (voir tableau 103, p. 404).

Indication

Syndrome hyperéosinophilique « idiopathique ».

Posologie

750 mg en perfusion IV toutes les 4 semaines.

6-MERCAPTOPURINE

Liste I.

Antimétabolite entrant en compétition avec les purines dans la synthèse des acides nucléiques. Spécialité : Purinéthol, en comprimés à 50 mg. Une forme injectable en ampoules de 5 ml à 50 mg/ml peut être obtenue par l'intermédiaire des Pharmacies centrales hospitalières.

Indication

Leucémies aiguës (traitement d'entretien).

Posologie

2,5 mg/kg/j en cures prolongées.

Attention ! La prescription simultanée de 6-mercaptopurine et d'allo-purinol nécessite une réduction de posologie de la mercaptopurine (risque d'aplasie médullaire par potentialisation).

Une surveillance hématologique stricte s'impose.

Contre-indications

Insuffisance hépatique. Grossesse.

Effets secondaires

Hypoplasie médullaire. Atteinte hépatique de type cholestatique. Diminution de la résistance aux infections.

MÉSALAZINE

Syn : acide 5-aminosalicylique, 5-ASA. Anti-inflammatoire intestinal non stéroïdien. Il s'agit de la fraction active de la salazosulfapyridine. Administration orale ou rectale. Per os, elle doit être protégée d'une absorption duodéno-jéjunale par une encapsulation dans des microgranules qui libèrent leur contenu dans l'intestin

grêle et le côlon (Pentasa) ou un enrobage par une résine se délitant dans l'iléon distal et/ou le côlon droit (Rowasa). Absorbé et métabolisé en acétyl-5-ASA inactif, son action est topique, comme lors de son administration rectale. Spécialités : Fivasa, en suppositoires à 0,5 g, en comprimés à 400 et 800 mg ; Quadrasa, en poudre pour solution rectale à 2 g ; Pentasa, en suppositoires à 1 g, en poudre pour solution rectale à 1 g, en comprimés à 250 et 500 mg et en granulés en sachets de 1 et 2 g ; Rowasa, en suppositoires à 0,5 g, en comprimés à 250 mg et 500 mg.

I. VOIE RECTALE

Indications

Formes basses légères à modérées de la rectocolite hémorragique.

Posologie

Un lavement à garder ou un suppositoire par jour.

Contre-indication

Hypersensibilité aux salicylés.

Effets secondaires

Les mêmes que pour la voie orale.

II. VOIE ORALE

Indications

Traitement des poussées légères à modérées de rectocolite hémorragique et de maladie de Crohn. Prévention des poussées de la rectocolite hémorragique.

Posologie

Traitement curatif : 4 g/j. Prévention des poussées : 2 g/j.

Effets indésirables

Rares, mais parfois graves : réactions immuno-allergiques, pneumopathie interstitielle, pancréatite aiguë, péricardite et myocardite, hépatite, cytopénies. Néphrites tubulo-interstitielles imposant un dosage de créatininémie tous les 6 mois en cas de traitement prolongé. Diarrhée sécrétoire.

Contre-indications

Hypersensibilité aux salicylés. Prudence en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Autorisé pendant la grossesse, jusqu'à 2 g/j. S'abstenir en cas d'allaitement.

MÉTHADONE

6-(diméthylamino)-4,4-diphényl-3-heptanone. Analgésique et narcotique d'action proche de la morphine. Agoniste des récepteurs opiacés mu. Dérivé synthétique. Spécialités : Méthadone chlorhydrate AP-HP, en ampoules à 5, 10, 20, 40 et 60 mg ; Méthadone AP-HP, en gélules à 1, 5, 10, 20 et 40 mg.

Indications

Produit de substitution des morphinomanies. Le sevrage en est mieux supporté car moins brutal et moins sévère dans ses effets secondaires. Ce produit est néanmoins susceptible de donner lieu à une psychodépendance.

Règles de prescription

Produit inscrit sur la liste des stupéfiants (voir tableau 102, p. 402). Sa prescription initiale est réservée aux médecins exerçant en Centre de soins spécialisé pour toxicomanes (CSST) ou aux médecins exerçant dans un établissement de santé dans les cas prévus par la circulaire DGS/DHOS n° 2002/57 du 30 janvier 2002. Le renouvellement ne peut être effectué par un médecin exerçant en CSST ou un médecin de ville que selon les modalités prévues par la circulaire précitée. La méthadone est prescrite sur ordonnances sécurisées pour une durée maximale de 14 jours avec une délivrance fractionnée par période de 7 jours. Généralement, pour recevoir ce produit, il faut que le sujet renonce aux effets « flash » de l'héroïne, qu'il puisse faire le deuil de la seringue. Il doit être prêt à supporter les contraintes de la délivrance du produit : une seule prise à heure fixe, deux analyses d'urines par semaine dans un premier temps.

Posologie

1. La dose initiale est habituellement de 20 à 30 mg selon le niveau de dépendance physique et doit être administrée au moins 10 heures après la dernière prise d'opiacés. La posologie est adaptée progressivement jusqu'à 40 à 60 mg en une à deux semaines en fonction de la réponse clinique pour prévenir les signes de sevrage ou un possible surdosage.

2. La dose d'entretien est obtenue par augmentation de 10 mg par semaine et se situe habituellement entre 60 et 100 mg/jour. L'arrêt du traitement doit se faire par diminution progressive de la posologie, par paliers, au minimum hebdomadaires, de 5 à 10 mg. La forme gélule est indiquée en relais d'une forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives.

MÉTHYLDOPA

Liste I.

Alpha-méthyl-dihydroxyphénylalanine. Hypotenseur agissant probablement par son interférence dans le métabolisme des catécholamines. Puissant inhibiteur de la Dopa-décarboxylase et d'autres décarboxylases. Modifie peu le flux plasmatique rénal et la filtration glomérulaire. Actif per os. Son action débute 2 heures environ après son ingestion, est maximale entre les 4^e et 6^e heures et disparaît à peu près totalement après la 12^e heure. Spécialité : Aldomet, en comprimés à 250 et 500 mg et sous forme injectable par voie IV, non commercialisée, en ampoules à 250 et 500 mg.

Indication

Hypertension artérielle. Utilisé principalement chez la femme enceinte.

Posologie

Dose usuelle : 6 comprimés/j. Commencer par 2 comprimés/j et augmenter progressivement la dose quotidienne de 1 comprimé tous les 2 jours.

Effets secondaires

Hypotension orthostatique, somnolence, sécheresse de la bouche, céphalée, asthénie. Inhibition de l'éjaculation chez l'homme. Galactorrhée chez la femme. Anémie hémolytique avec test de Coombs direct positif. Hépatite aiguë cytolytique et hépatite chronique active.

Contre-indications

Phéochromocytome. Insuffisance rénale sévère. Porphyrie. Lupus érythémateux disséminé.

Attention ! Le spectre de fluorescence de l'alpha-méthyldopa se confond avec celui des catécholamines et le traitement doit être interrompu au moins 48 heures avant de faire des dosages sanguins ou urinaires de catécholamines lorsqu'on recherche un phéochromocytome.

MÉTRONIDAZOLE

Liste I.

(Hydroxy-2-éthyl)-l-méthyl-2-nitro-5-imidazole. Trichomonacide et amœbicide tissulaire diffusible, actif par voie orale. Spécialité : Flagyl, en comprimés à 250 et 500 mg, suspension buvable à 4 %, ovules gynécologiques à 500 mg et solution pour perfusion IV à 500 mg/100 ml.

Indications et posologie

1. Lambliase : chez l'adulte, 1 g/j pendant 7 jours, suivi d'une 2^e cure identique après 10 jours d'arrêt ; chez l'enfant, 10 mg/kg/j en 3 prises pendant 7 jours.

2. Amibiase (abcès du foie, dysenterie amibienne aiguë) : chez l'adulte, 1,5 à 2 g/j en 4 à 5 prises ou par voie IV ; chez l'enfant, 30 à 40 mg/kg/j. Durée du traitement de 5 à 7 jours.

3. Urétrite et vaginite à *Trichomonas* : 1 g/j per os par cure de 7 jours, associé chez la femme à la mise en place chaque soir d'un ovule gynécologique à 0,50 g ; traiter simultanément le partenaire par une cure unique de 2 g.

4. Infections à germes anaérobies : 50 mg/kg/j (voie IV).

5. Lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn : 1 à 1,5 g/jour.

Incidents

Nausées, vomissements pour les posologies supérieures à 1,5 g/j. Leucopénie, effet antabuse, vertiges.

Voir Médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

MICAFUNGINE

Liste I.

Antifongique de la classe des échinocandines, très proche de la caspofungine. Forte liaison aux protéines plasmatiques et distribution tissulaire rapide. L'hydroxylation par le CYP3A n'est pas une voie majeure pour son métabolisme in vivo. La demi-vie terminale moyenne est d'environ 10-17 heures. L'élimination de la micafungine est principalement extrarénale (70 % retrouvée dans les matières fécales). Spécialité : Mycamine, poudre pour perfusion à 50 et 100 mg. Réservée à l'usage hospitalier.

Indications et posologie

1. Candidoses invasives : 100 mg par jour (> 40 kg), 2 mg/kg/j (enfants ≤ 40 kg).

2. Candidoses œsophagiennes : 150 mg par jour (> 40 kg), 3 mg/kg/j (≤ 40 kg, mais pas chez l'enfant).

3. Prévention des infections à *Candida* lors d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients pour qui une neutro-

pénie est attendue pendant au moins 10 jours : chez l'adulte, 50 mg/j ; chez l'enfant, 1 mg/kg/j.

Contre-indication

Grossesse et allaitement. Insuffisants hépatiques sévères.

Interactions médicamenteuses

Elles sont peu nombreuses et observées avec l'itraconazole, le sirolimus, la nifédipine.

MICONAZOLE

Liste I.

Antifongique à large spectre de la classe des imidazoles. Absorption digestive satisfaisante ; élimination surtout par voie digestive. Diffusion tissulaire réduite. Spécialités : Dakarin, gel buccal et dermique à 2 %, lotion, poudre à usage local et ovules gynécologiques.

Indications

Réservé actuellement au traitement local des mycoses superficielles (candidose, dermatophytie).

MIDAZOLAM

Liste I.

Benzodiazépine utilisée en anesthésiologie. Demi-vie d'élimination courte, de 2 à 4 heures. Métabolisme hépatique. Hydrosoluble (administration intraveineuse, intraréctale et sous-cutanée). Procure l'anxiolyse, l'amnésie, la sédation, l'inconscience et la relaxation musculaire secondaire aux effets spinaux du médicament. Le midazolam est aussi un anticonvulsivant efficace. Spécialité : Hypnovel, solution injectable IV à 0,5 mg par ml.

Indications

Sédation, anxiolyse, amnésie, adjuvant à l'anesthésie générale, induction de l'anesthésie, anticonvulsivant.

Posologie

En fonction de l'effet recherché : 0,01 mg/kg pour une légère anxiolyse de courte durée à 0,2 mg/kg, dose suffisante pour provoquer l'inconscience pendant 20 à 60 minutes. La dose d'entretien pour maintenir une sédation inconsciente est de 0,2 à 4 mg/kg/j.

Contre-indication

Myasthénie.

Effets indésirables

Dépression respiratoire dose-dépendante. Peu d'effets hémodynamiques hormis une baisse légère à modérée de la pression artérielle.

MIDODRINE

Liste II.

Alpha-adrénergique périphérique, sympathomimétique. Spécialité : Gutron, en comprimés à 2,5 mg et en ampoules injectables à 5 mg/2 ml.

Indications

1. Hypotension orthostatique sévère survenant notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives : maladie de Parkinson, maladie de Shy-Drager, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse (forme orale).

2. Éjaculation rétrograde (forme injectable).

Posologie

Dans l'hypotension orthostatique, elle est fonction de la sensibilité des patients et du rapport bénéfice/risque : débiter à la posologie de 2,5 mg par prise en 2 à 3 prises par jour, dont la première prise de préférence avant le lever. La posologie de 40 mg/jour ne doit pas être dépassée. Le traitement doit être associé à des moyens non médicamenteux mécaniques classiques (bas de contention, régime salé...).

Troubles de l'éjaculation : 10 à 40 mg par voie IV.

Contre-indications

Hypertension artérielle, rétention d'urines, glaucome à angle fermé, insuffisance coronaire, insuffisance cardiaque, syndrome de Raynaud. Associations dangereuses : guanéthidine, IMAO (respecter un délai de 15 jours après leur arrêt), alphabloquants, bromocryptine, digitaliques.

Effets indésirables

L'hypertension et les symptômes associés disparaissent généralement en diminuant la posologie. Si nécessaire, les effets de la midodrine peuvent être minorés par un agent alphabloquant (phentolamine). Fourmillements et dysurie lors de l'injection.

MIFÉPRISTONE

Liste I.

Antiprogéstatif actif par inhibition compétitive de la liaison de la progestérone à son récepteur : le blocage de l'activité progestative est suivi d'un arrêt gestationnel. Spécialité : Mifégyne, comprimés à 200 mg.

Indications

1. Interruption volontaire de grossesse au plus tard au 49^e jour d'aménorrhée, en association avec les prostaglandines (voir p. 302).
2. Préparation à l'action des prostaglandines lors des interruptions de grossesse pour raisons thérapeutiques.
3. Induction du travail lors des grossesses interrompues (mort fœtale in utero).

Contre-indications

Insuffisance surrénale, troubles de l'hémostase, anémie, antécédents cardiovasculaires, grossesse extra-utérine.

Effets indésirables

Douleurs, métrorragies parfois abondantes dans les jours qui suivent (jusqu'à 2 semaines). Penser à éliminer une grossesse extra-utérine.

Après IVG, toujours vérifier 8 à 12 jours après la prise de Mifégyne la réalité de l'expulsion par l'échographie utérine, car le maintien de la gestation (rare) fait courir au fœtus un risque malformatif grave.

MIGLUSTAT

Liste I.

Inhibiteur non spécifique de la glucosylcéramide synthétase. Réduit la concentration de glycosylcéramide, substrat de la glucocérébrosidase. Franchit la barrière hémato-encéphalique. Spécialité : Zavesca, gélules à 100 mg.

Indications et posologie

1. Maladie de Gaucher de type 1, en cas d'intolérance à l'imiglucérase : 300 mg/j.

2. Maladie de Niemann-Pick de type C : de 100 mg/j (nourrissons) à 200 mg trois fois par jour (adultes).

Effets indésirables

Diarrhée, perte de poids, neuropathie sensitive, tremblements.

Contre-indication

Grossesse.

MINOXIDIL

Liste I.

Antihypertenseur vasodilatateur, agissant en relaxant directement les fibres musculaires lisses artériolaires. Spécialité : Lonoten, en comprimés à 5 et 10 mg.

Indication

Hypertension artérielle sévère résistante aux autres antihypertenseurs associés.

Posologie

Débuter très progressivement, 5 à 40 mg/j.

Effets secondaires

Rétention hydrosodée nécessitant la prescription systématique d'un diurétique. Hypertrichose (ses propriétés sur la pousse des cheveux font utiliser le minoxidil en solution pour le traitement de certaines alopecies). Tachycardie (prescription simultanée indispensable d'un bêta-bloquant). Modifications de l'électrocardiogramme.

MISOPROSTOL

Liste I.

Analogue synthétique de la prostaglandine E₁, antisécrétoire et cytoprotecteur gastrique. Spécialité : Cytotec, en comprimés à 200 µg.

Indications

Traitement des lésions gastroduodénales graves induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques. Traitement préventif chez les sujets à risque.

Posologie

Traitement curatif : 200 µg, 4 fois par jour. Traitement préventif : 100 µg 4 fois par jour ou 200 µg matin et soir.

Contre-indications

Femme enceinte ou désirant procréer.

Effets indésirables

Diarrhées dans jusqu'à 20 % des cas.

MITOMYCINE

Liste I.

Antibiotique à activité antinéoplasique, produit par *Streptomyces caespitosus*. Mode d'action assimilable aux alkylants (altération de l'ADN). Diffusion tissulaire large sauf le système nerveux central. Métabolisme hépatique. Spécialité : Amétycine, en ampoules injectables à 10 et 20 mg, à 40 mg pour irrigation vésicale.

Indications et posologie

Cancers digestifs et du sein : 10 à 20 mg/ml en perfusion veineuse ou artérielle, toutes les 6 à 8 semaines.

Cancers de la vessie : 10 à 40 mg/semaine en instillation intravésicale dans le traitement curatif ou prophylactique après chirurgie.

Contre-indications

Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

Alopécie, stomatite, nausées, aménorrhée, azoospermie. Toxicité hématologique dose-dépendante. Toxicité rénale, pulmonaire et microangiopathie thrombotique liées à la durée du traitement.

MITOTANE

Liste I.

Syn : OP'DDD. Agent cytotoxique surrénalien, entraînant une atrophie du cortex surrénal. Prescription hospitalière. Spécialité : Lysodren, comprimés à 0,50 g.

Indications

Corticosurrénalomes sécrétants. L'effet sur les tumeurs non fonctionnelles n'est pas établi. Parfois utilisé aussi pour réduire l'hypercortisolisme dans la maladie de Cushing (hors AMM).

Posologie

Progressive, de 2 à 6 g/j, suivant la tolérance et l'évolution clinique et biologique. Nécessité d'une surveillance biologique étroite par dosages de la cortisolémie et de la mitotanémie (HRA Pharma propose un service gratuit nommé Lysosafe). La mitotanémie efficace évitant les effets secondaires se situe entre 14 et 20 ng/ml. Associer 20 mg d'hydrocortisone lorsque l'insuffisance surrénale apparaît.

Incidents et accidents

Intolérance digestive. Toxicité hépatique et neurologique. Risque d'insuffisance surrénale aiguë.

MITOXANTRONE

Liste I.

Antinéoplasique à activité intercalante comparable à celle des anthracyclines (voir ce mot). Spécialité : Novantrone, en solution à 2 mg/ml (flacons de 10, 20 et 50 ml) ; Elsep, en solution à 2 mg/l (flacons de 10 ml). Coût élevé.

Indications

Cancer du sein ou de la prostate métastatique, leucémies aiguës myéloïdes, lymphomes non hodgkiniens. Sclérose en plaques.

Posologie

Injections strictement intraveineuses et lentes.

1. Tumeurs malignes du sein ou de la prostate avec métastases, lymphomes non hodgkiniens : $12 \text{ mg/m}^2/\text{j}$, un jour par mois.

2. Leucémies aiguës : $12 \text{ mg/m}^2/\text{j}$, 3 à 5 jours de suite, le plus souvent en association à d'autres cytostatiques.

3. Scléroses en plaques agressive, rémittente ou secondairement progressive (Elsep) : 12 mg/m^2 (maximum 20 mg) une fois par mois sur 6 mois au maximum (dose maximale cumulée de 72 mg/m^2 ou 120 mg). Une réévaluation de la réponse thérapeutique après la 3^e perfusion est souhaitable avant de poursuivre pour 3 cures supplémentaires.

Effets indésirables

1. Fréquents : alopecie, troubles digestifs, toxicité hématologique.
2. Inhabituels : toxicité myocardique (ne pas dépasser une dose cumulée de 120 à 160 mg/m^2). Nécrose tissulaire en cas d'extravasation lors de l'injection.

Attention ! Une incidence inhabituellement élevée de leucémies secondaires a été constatée dans le cas de cancers du sein traités par ce médicament. Il est actuellement réservé dans cette indication aux formes avec métastases osseuses.

MOLSIDOMINE

Liste I.

N-éthoxycarbonyl-3-morpholino-sydnominine. Prodrogue, dérivée d'une sydnominine, donneur direct de NO avec un effet vasodilatateur, artériel et veineux, identique aux dérivés nitrés, sans accoutumance. Spécialité : Corvasal, en comprimés de 2 et 4 mg, lyophilisat à 1 mg pour injection intracoronaire et solution IV à 10 mg.

Indications

Angor instable, angor d'effort, angor de repos. Spasme artériel coronaire, vasodilatation au cours d'explorations dynamiques coronaires.

Posologie

Angor instable et spastique, levée d'un spasme coronaire spontané ou provoqué en cours de coronarographie : 1 mg/h au début, puis augmenter prudemment (maximum de $1,6 \text{ mg/h}$) pendant 3 jours.

Angor d'effort : 3 à 6 mg/jour en 3 prises. Angor de repos : 8 mg/j.

Contre-indications

Risque d'hypotension, surtout en cas d'association au sildénafil ou au tadalafil qui est déconseillée.

Effets indésirables

Céphalées.

MOUTARDES AZOTÉES

Syn : ypérités azotées. Dérivés de l'ypérite dans lesquels l'azote est substitué au soufre ; possèdent dans leur structure chimique un groupement bêta-chloroéthylamine. Ce sont des agents alcoylants affectant la synthèse de l'ADN, utilisés comme antimitotiques ou comme immunosuppresseurs. Le plus anciennement utilisé est la méchloréthamine. Le chlorambucil, le cyclophosphamide, le melphalan sont également des moutardes azotées (voir ces mots). Toutes les moutardes azotées ont une toxicité hématopoïétique et nécessitent une surveillance hématologique très stricte.

MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL

Liste I.

Immunosuppresseur. Inhibe la synthèse des nucléotides à guanine dont les lymphocytes sont étroitement dépendants. Spécialité : Cellcept, en gélules à 250 mg

comprimés et flacons injectables à 500 mg, suspension buvable à 1 g/5 ml. L'acide mycophénolique (Myfortic, comprimés à 180 et 360 mg) est un précurseur ayant le même effet (mais une AMM limitée à la greffe rénale).

Indications

Prévention du rejet aigu en transplantation rénale et cardiaque, en association avec la ciclosporine et/ou les corticoïdes.

Posologie

2 à 3 g par jour.

Effets indésirables

1. Interactions médicamenteuses : aciclovir, ganciclovir, anti-acides, colestyramine.

2. Immunodépression chronique : risque infectieux, contre-indication aux vaccins utilisant des virus vivants, risque de développement d'un syndrome lymphoprolifératif, nécessité de transfuser des produits sanguins irradiés.

3. Leucopénie, diarrhée, vomissements.

MYORELAXANTS

Syn : décontractants. Médicaments visant à diminuer la contraction musculaire.

Indications

Contractures douloureuses en rhumatologie. Traitement aussi bref que possible, habituellement de quelques jours.

Posologie, effets indésirables

Tableau 68. — Myorelaxants.

DCI	SPECIALITÉ	POSOLOGIE	EFFETS INDÉSIRABLES
Tétrazépam	Myolastan, Panos, cp à 50 mg	50 mg le soir, augmenter progressivement jusqu'à 100 mg	Somnolence, effet rebond et/ou de syndrome de sevrage
Thiocolchicoside	Coltramyl, Miorel, Myoplège cp et gél à 4 mg Colthiozid, Miorel, sol inj IM à 4 mg/2 ml (amp 2 ml)	4 cp/jour 2 amp/j	Contre-indication : grossesse (1 ^{er} trimestre), allaitement. Intolérance cutanée (éruption, urticaire...) ou digestive (diarrhée) possibles
Quinine	Hexaquine, cp à 120 mg, suppos à 300 mg Okimus, cp 80 mg	240-320 mg/j	Cytopénies sanguines immuno-allergiques, hépatite, risque de torsades de pointes avec l'astémisole

NALOXONE

Liste I.

N-allylmorphine. Dérivé de la morphine dont le groupement méthyl est remplacé par un groupement allyl. Utilisé comme antagoniste de la morphine, de ses dérivés et de ses succédanés synthétiques. Spécialité : Narcan, solution injectable à 0,4 mg/ml.

Indications

Dépressions respiratoires et intoxications secondaires aux morphinomimétiques.

Posologie

1 à 2 µg/kg. À employer avec prudence chez les toxicomanes.

NATALIZUMAB

Liste I.

Anticorps monoclonal bloquant sélectivement l'interaction entre les intégrines exprimées par les cellules mononucléées et leurs récepteurs vasculaires. Il en résulte une inhibition de migration des cellules intervenant dans le processus inflammatoire. Spécialité : Tysabri, solution injectable IV à 20 mg/ml, flacons de 15 ml.

Indication

Sclérose en plaques sévères et/ou d'évolution rapide.

Posologie

300 mg/semaine.

Contre-indications

Enfants et adolescents, immunosuppression, association à l'interféron, et à l'acétate de glatiramère, leucoencéphalite multifocale progressive.

Effets indésirables

Hépatite, anticorps anti-natalizumab (neutralisants), vertiges, nausées, frissons et urticaire lors des injections.

NÉLARABINE

Liste I.

Antinéoplasique du groupe des antipurines. Spécialité : Atriance, flacons injectables IV à 250 mg.

Indications

Leucémie aiguë lymphoblastique et lymphome lymphoblastique à cellules T.

Posologie

Chez l'enfant, 650 mg/m² IV, 5 jours de suite, tous les 21 jours. Chez l'adulte, 1 500 mg/m² IV, à J1, J3 et J5, tous les 21 jours.

Effets indésirables

Toxicité principalement neurologique : somnolence, convulsions, ataxie, neuropathies périphériques, polyradiculonévrites.

NÉOMYCINE

Liste I.

Antibiotique de la famille des aminosides, non absorbé par voie digestive. Spectre large, notamment sur les bacilles Gram négatif et quelques germes Gram positif (staphylocoque). Très toxique par voie parentérale. Présenté en comprimés à 250 mg, collyre et pommade à 0,3 %, poudre à usage local.

Indications et posologie

En usage externe, traitement des infections cutanées et oculaires. Per os, dans les diarrhées infectieuses à la dose de 1 à 2 g/j.

Accidents

En dehors des accidents toxiques de la voie parentérale, la néomycine, administrée per os de façon prolongée, serait susceptible de créer des lésions intestinales analogues à celles de la sprue.

NÉOSTIGMINE

Liste I.

Diméthylcarbamate de 3-hydroxy-phényl-triméthylammonium. Parasympathomimétique, inhibiteur des cholinestérases. Spécialité : Prostigmine, en ampoules injectables de 1 ml à 0,5 mg.

Indications et posologie

1. Iléus paralytique : 0,5 à 2 mg/j par voie SC ou IM.
2. Syndrome d'Ogilvie : 1 à 3 mg/j par voie IV.
3. Myasthénie : 2 à 5 ampoules par jour.

Contre-indications

Asthme, maladie de Parkinson.

Effets indésirables

Salivation, bradycardie, nausées.

NEUROLEPTIQUES

Psychotropes psycholeptiques. Selon la définition de Delay et Deniker (1957), ils sont caractérisés par cinq critères chimiques et expérimentaux (voir tableau 69) :

1. Ils créent un état d'indifférence psychomotrice.
2. Ils ont une action inhibitrice de l'excitation psychique, de l'agitation motrice et de l'agressivité.
3. Ils réduisent progressivement les troubles psychotiques aigus et chroniques.
4. Ils peuvent provoquer des manifestations extrapyramidales et d'encéphaliques.
5. Enfin, ils ont des effets sous-corticaux prédominants.

Tableau 69. — Effets des neuroleptiques.

		FAMILLE CHIMIQUE	DCI	SPÉCIALITÉ	
A ↑	SÉDATIFS	Phénothiazines aliphatiques	Lévomépromazine Chlorpromazine	Nozinan Largactil	C ↑
	MOYENS	Phénothiazines pipéridinées	Pipotiazine	Piportil	
	POLYVALENTS	Butyrophénones Phénothiazines pipérazinées	Halopéridol Fluphénazine	Haldol Moditen	
	DÉSINHIBITEURS	Diphénylbutylpipéridines Benzamides	Pimozide Sulpiride Amisulpride	Orap ou Opiran Dogmatil Solian	
B ↓					D ↓

A : effets sédatifs ; B : effets déshinibiteurs ; C : effets végétatifs ; D : effets hyperkinétiques.
D'après une adaptation de la classification de Deniker et Ginestet 1973.

Leur structure chimique est hétérogène : ce sont surtout des dérivés de la phénothiazine, de la butyrophénone, mais aussi des thioxanthènes, des diphénylbu-

tylpipéridines, des dibenzo-oxazépines, des benzamides, des dibenzodiazépines, benzisoxazoles et de la dihydroquinolinone (voir tableau 70).

De nouveaux neuroleptiques apparus depuis une quinzaine d'années présentent moins d'effets secondaires neurologiques, voire en sont dénués : ils sont dénommés neuroleptiques atypiques ou antipsychotiques de seconde génération (risperidone, olanzapine).

Indications et posologie

Tableau 70. — Neuroleptiques.

DCI	SPÉCIALITÉ/PRÉSENTATION	POSOLOGIE	ACTIVITÉ
Amisulpride	Solian cp à 100, 200 et 400 mg, sol buv à 100 mg/1 ml, amp IM à 200 mg	100 mg/j 400-800 mg/j	désinhibitrice antipsychotique
Aripiprazole	Abilify cp à 5, 10 et 15 mg, cp orodispers à 10 et 15 mg	10-20 mg/j	schizophrénie, accès maniaque
Chlorpromazine	Largactil cp à 25 et 100 mg, sol buv à 4 % (1 mg/goutte), amp IM à 25 mg	100-500 mg/j	(polyvalent) antipsychotique et sédative
Clozapine	Leponex cp à 25 et 100 mg	200 à 400 mg/j (400 à 900 mg/j exceptionnel)	schizophrénies sévères si résistance ou intolérance aux neuroleptiques classiques
Cyamémazine	Tercian, cp à 25 et 100 mg, sol buv à 4 % (1 mg/goutte), amp IM à 50 mg	50-200 mg/j (100-600 mg/j)	sédative (++)
Dropéridol	Droleptan, amp IM et IV à 5 mg	10 à 40 mg/j	rapidement sédative
Flupentixol*	Fluanxol, sol buv à 4 % (1 mg/goutte)	20-80 mg/j (80-200 mg/j)	antipsychotique et anxiolytique
Fluphénazine*	Moditen, cp dragéifiés à 25 mg, cp à 100 mg	10-30 mg/j 30-120 mg/j (500-800 mg/j)	désinhibitrice antipsychotique
Halopéridol*	Haldol, cp à 1 et 5 mg, sol buv à 2 ml/ml (0,1 mg/goutte) Haldol faible sol buv à 0,5 % mg/ml (0,025 mg/goutte)	5-20 mg/j (20-40 mg/j exceptionnelle)	anti-hallucinoir (+++) peu sédative
Lévomépromazine	Nozinan, cp à 25 et 100 mg, sol buv à 4 % (1 mg/goutte), amp IM à 25 mg	50-300 mg/j (500-800 mg/j)	Très sédative ± antipsychotique
Loxapine	Loxapac, cp à 25, 50 et 100 mg, sol buv à 2,5 % (1 mg/goutte), amp IM à 50 mg	50-200 mg/j (150-600 mg/j)	antipsychotique

* Voir aussi Neuroleptiques-retard.

Les familles chimiques sont précisées sur le tableau précédent. Les valeurs entre parenthèses indiquent les doses fortes utilisées en général dans les cas de psychoses.

Tableau 70. — Neuroleptiques. (suite)

DCI	SPÉCIALITÉ/PRÉSENTATION	POSOLOGIE	ACTIVITÉ
Olanzapine	Zyprexa, cp à 5, 7,5 et 10 mg et 20 mg, amp à 10 mg Zyprexa Velotab, cp orodispers à 5, 10, 15 mg	10-20 mg/j	Schizophrénies Accès maniaques
Pimozide	Orap, cp à 1 et 4 mg	4-12 mg/j (12-30 mg/j)	désinhibitrice
Pipampérone	Dipipéron, cp à 40 mg, sol buv à 40 mg/ml (1 goutte = 2 mg)	20-80 mg/j	sédative
Pipotiazine*	Piportil, cp. à 10 mg, sol buv à 4 % (1 mg/goutte), amp à 25 à 100 mg	5-15 mg/j 15-30 mg/j	désinhibitrice réductrice
Propériciazine	Neuleptil, gél à 10 mg, cp à 25 mg, sol buv à 1 % (0,25 mg/goutte), sol buv 4 % (1 mg/goutte)	20-80 mg/j (100-300 mg/j)	sédative
Risperidone	Risperdal, cp 1, 4 et 5 mg, sol buv à 1 mg/ml, Risperdaloro, cp orpdisper à 0,5, 1, 2, 3 et 4 mg	4-8 mg/j	psychoses schizophréniques aiguës ou chroniques, épisodes maniaques
Sulpiride	Dogmatil, Synédil Gé, gél à 50 mg, cp à 200 mg, sol buv à 0,5 % (25 mg/5 ml), amp IM à 100 mg	200-800 mg/j (800-1 200 mg/j)	désinhibitrice et antidépressive (faibles doses) antipsychotiques (fortes doses)
Tiapride	Tiapridal, cp à 100 mg, sol buv (5 mg/goutte), amp IM et IV à 100 mg	200-400 mg/j (400-800 mg/j)	sédative

* Voir aussi Neuroleptiques-retard.

Les familles chimiques sont précisées sur le tableau précédent. Les valeurs entre parenthèses indiquent les doses fortes utilisées en général dans les cas de psychoses.

Effets indésirables

Ce sont les effets dits secondaires, latéraux ou adverses, psychologiques et somatiques. Ils sont variables suivant les produits, leurs doses, la susceptibilité particulière des patients, la durée du traitement, les associations médicamenteuses.

1. *Troubles psychiques* : indifférence psychomotrice, associée ou non à des éléments dépressifs d'origine multifactorielle, syndrome confusionnel.

2. *Symptômes extrapyramidaux* :

a) dystonies aiguës. Elles concernent surtout la face (crise oculogyre, trismus, troubles respiratoires ou de déglutition) et les membres ; elles apparaissent souvent lors des 48 premières heures et cèdent sous traitement antiparkinsonien per os ou IM (Lepticur) ;

b) syndrome parkinsonien. Il peut se développer en l'absence de tout surdosage dans les 10 jours suivant la mise sous traitement. Il se caractérise par des tremblements, des troubles du tonus musculaire et une

akinésie ; ces troubles sont corrigés par les antiparkinsoniens (de type anticholinergique) per os ;

c) impatiences des membres inférieurs, akathisie (impossibilité de rester assis ou allongé voire déambulation forcée). Très pénibles, elles sont inconstamment corrigées par les antiparkinsoniens (préconisés en début de traitement) ou les anxiolytiques (Témesta) ou les bêtabloquants ; parfois, elles contraignent à arrêter le traitement ;

d) dyskinésies d'apparition tardive. Essentiellement bucco-faciales, très invalidantes, elles sont aggravées par les antiparkinsoniens et sont bien souvent inaccessibles à tout traitement.

3. *Troubles végétatifs* : hypotension orthostatique, effets parasymphatholytiques, sont particulièrement marqués et fréquents avec les neuroleptiques sédatifs, type Tercian.

4. *Troubles endocriniens* : prise de poids (Zyprexa et Leronex surtout), troubles de l'ovulation et de la menstruation, galactorrhée, aménorrhée, retards d'éjaculation, frigidity.

5. *Troubles métaboliques* : diabète de type 2, hyperglycémie, hypercholestérolémie justifiant une surveillance annuelle métabolique en particulier avec les neuroleptiques atypiques (Risperdal, Zyprexa, Leronex).

6. *Syndrome malin des neuroleptiques* : fièvre inexpliquée, tableau encéphalitique justifiant l'arrêt immédiat d'un traitement neuroleptique.

7. *Troubles divers* : photosensibilité, accidents thrombo-emboliques rares (phénothiazines sédatives), myocardite (dans les premiers mois d'instauration du Leronex), allongement de l'espace QT (Haldol, Risperdal), abaissement du seuil épileptogène (surtout avec les phénothiazines et le Leronex) ; ictère cholestasique (Largactil), agranulocytose (Leronex), occlusion intestinale (phénothiazines).

Voir également Médicaments et allaitement, p. 396.

NEUROLEPTIQUES-RETARD

Facilitent la cure au long cours de certaines psychoses chroniques : administrés par voie IM, une hydrolyse lente libère régulièrement le produit dans l'organisme. L'intérêt de ces produits réside dans la certitude de la prise et de la posologie du médicament d'où le risque moindre de rechutes par abandon du traitement, la réduction des doses totales administrées, la facilitation du traitement ambulatoire, ces avantages étant contrebalancés pour certains par la coercition liée à ce mode d'administration. La tolérance de ces produits doit être préalablement testée par l'administration d'un neuroleptique oral de la même famille chimique que le neuroleptique-retard. Les spécialités disponibles ainsi que leur posologie sont indiquées dans le tableau 71.

NICLOSAMIDE

Liste II.

Anthelminthique. Spécialité : Trédémine, en comprimés à 500 mg.

Indications

Tœniasis à *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Hymenolepis nana*, bothriocéphale.

Tableau 71. — Neuroleptiques-retard.

DCI	SPÉCIALITÉ, PRÉSENTATION	VOIE	INTERVALLE	DOSES USUELLES
Décanoate de fluphénazine	Modécate, amp à 25 et 125 mg	IM	3 à 4 semaines	25-150 mg
Palmitate de pipotiazine	Piportil LP, amp à 25 et 100 mg	IM	4 semaines	25-200 mg
Décanoate de flupentixol	Fluanxol LP, amp à 20 et 80 mg	IM	2 à 3 semaines	40-120 mg
Halopéridol	Haldol-Decanoas, amp à 50 mg	IM	3 à 4 semaines	100-400 mg
Risperidone*	Risperdal consta, amp 25, 37,5 et 50 mg	IM	2 semaines	25-50 mg

* Le traitement per os doit être poursuivi pendant les 3 premières semaines après la 1^{re} injection.

Posologie et mode d'emploi

Comprimés à mâcher longuement, puis à avaler avec très peu d'eau. Pour les enfants de moins de 6 ans, les comprimés seront écrasés préalablement. Diète depuis la veille et rester à jeun jusqu'à 3 heures après la dernière prise, sans boire, ni manger.

Chez l'adulte : 2 comprimés à jeun le matin ; 2 autres comprimés une heure après.

Chez l'enfant de 2 à 7 ans : une demi-dose, soit 1 comprimé le matin, suivi d'1 comprimé une heure après.

Chez l'enfant de moins de 2 ans : 1/4 de dose, soit 1/2 comprimé le matin, suivi d'1/2 comprimé une heure plus tard.

Dans le cas des téniasis à *H. nana*, le traitement est poursuivi à une demi-dose pendant 6 jours.

Pas de purgatif, le ver est souvent lysé dans l'intestin et n'est pas retrouvé dans les selles.

NITRATE D'ARGENT

Liste II.

Soluble dans l'eau. À conserver à l'abri de la lumière solaire.

1. Caustique sous forme de crayons renfermant soit 90 % de AgNO₃, soit seulement 25 à 50 % de AgNO.

2. Antiseptique puissant, en solutions employées en particulier contre l'ophtalmie des nouveau-nés (solution à 1 % ; 1 goutte à titre préventif dans chaque œil à la naissance) et l'urétrite blennorragique (injections urétrales à 1 ou 2 %, lavages à 1 %).

NITROPRUSSATE DE SODIUM

Liste I.

Hypotenseur artériel extrêmement puissant, agissant par vasodilatation artérielle diffuse. Spécialité : Nitriate en flacons de 50 mg de poudre, à conserver à l'abri de la lumière et au froid. La dissolution du produit peut se faire dans un soluté salé ou glucosé, en protégeant le flacon de la lumière.

Indications

Hypertension maligne, accès paroxystiques, hypotension contrôlée. Certaines insuffisances ventriculaires gauches réfractaires.

Posologie

N'administrer le médicament que chez un sujet en décubitus strict, par voie IV lente, si possible réglée par une pompe.

Commencer par un débit de 0,5 µg/kg/min et augmenter toutes les 10 minutes de 1 µg/kg/min jusqu'à obtention de l'effet désiré, habituellement obtenu avec un débit de 3 à 8 µg/kg/min. L'abaissement tensionnel est fonction du débit, ce qui permet d'obtenir éventuellement une hypotension contrôlée, notamment en chirurgie vasculaire endocrânienne.

Dans le traitement des hypertensions sévères, le médicament doit être interrompu progressivement et le relais par le traitement buccal doit être instauré 24 à 48 heures avant l'arrêt.

Accidents

Intoxication par le cyanure en cas de dose massive ou de traitement prolongé (dosage des thiocyanates) avec lactacidémie.

Voir Médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

NITROSO-URÉES

Liste I.

Groupe de substances à activité antimitotique, inhibitrices des phases de synthèse de l'ADN et G₂. Ces produits très liposolubles traversent la barrière hémato-encéphalique (50 % des taux plasmatiques sont retrouvés dans le LCR). Excrétion surtout rénale.

Les principaux composés actuellement utilisés sont la lomustine, la carmustine et la streptozotocine. Spécialités : voir tableau 72.

Indications et posologie

Voir tableau 72.

Effets indésirables

Toxicité hématologique importante et retardée. Azoospermie.

Fibroses pulmonaires (carmustine) et toxicité rénale (streptozotocine).

Contre-indications

Grossesse.

NORADRÉNALINE

Liste I.

Syn : norépinéphrine. Augmente la pression artérielle par élévation des résistances vasculaires périphériques et diminue les débits régionaux, notamment rénaux et splanchniques. Elle induit également une vasoconstriction qui favorise la mobilisation du sang veineux vers le cœur et une vasoconstriction artérielle pulmonaire, qui peut être majeure chez les sujets ayant une hypertension artérielle pulmonaire et conduire à une défaillance ventriculaire droite. Action variable sur le débit cardiaque, qui dépend des variations des conditions de charge ventriculaire et de son action inotrope positive (effet modéré). La fréquence cardiaque est le plus souvent peu modifiée et on observe plus fréquemment qu'avec l'adrénaline des bradycardies réflexes lors de bolus IV. Les effets métaboliques de la noradrénaline sont de même nature, mais moins marqués que ceux de l'adrénaline. Son action sur les autres muscles lisse est modérée. Présentée sous forme de tartrate en solution à 8 mg/4 ml à diluer.

Tableau 72. — Nitroso-urées.

DCI	SPÉCIALITÉ	INDICATIONS, POSOLOGIE, TOXICITÉS SPÉCIFIQUES
Lomustine (CCNU)	Bélustine, gél à 40 mg	Tumeurs du système nerveux : 200 mg/m ² toutes les 4 à 6 semaines Lymphomes non hodgkiniens, sarcomes des os, en association avec d'autres cytostatiques : 80 à 120 mg/m ² toutes les 4 à 6 semaines
Carmustine (BCNU)	Bicnu, amp IV à 100 mg Gliadel, implant 7,7 mg	Idem CCNU + conditionnement des autogreffes de cellules souches hématopoïétiques (association BEAM) : 300 mg/m ² . Toxicité pulmonaire (fibroses) Gliomes de haut grade ou récurrents : 8 implants dans la cavité de résection
Fotémustine	Muphoran, amp IV à 208 mg	Gliomes de haut grade ou récurrents, mélanome malin métastatique : 100 mg/m ² /perfusion sur une heure. Rythme selon protocoles
Streptozotocine	Zanosar, amp IV 1 g	Tumeurs langerhansiennes et carcinoïdes métastasées : 500 mg/m ² /5 jours/mois Toxicité rénale

BEAM : BCNU, étoposide, aracytine et melphalan.

Indications

Hypotension artérielle liée à une anomalie du tonus vasculaire, notamment en cas de choc septique. Modifie peu la fréquence cardiaque, mais son retentissement sur le débit cardiaque et sur les perfusions d'organe doit donc être surveillé.

Posologie

La demi-vie d'élimination de quelques minutes impose une administration en perfusion continue, de préférence sur une voie veineuse centrale. La posologie initiale de 0,1 à 0,3 µg/kg/min est ensuite guidée par les objectifs cliniques (niveau de pression artérielle moyenne souhaité, sous contrôle du monitoring hémodynamique invasif ou non) et adaptée en conséquence, éventuellement jusqu'à 3 à 5 µg/kg/min.

Effets indésirables

Nécrose cutanée en cas d'extravasation. Tachycardie, extrasystoles.

NUCLÉOLYSE DISCALE

Syn : chimionucléolyse. Technique consistant à pratiquer une injection intradiscale de la chymopapaïne qui dépolymérise les disaccharides et diminue le volume du nucleus pulposus par déshydratation.

Indication

Lombosciatique par hernie discale rebelle au traitement médical. Amélioration parfois immédiate, parfois progressive (maximum après 1 à 3 mois). Résultats très bons ou bons dans 70 % des cas, en moyenne à condition de respecter strictement les indications et contre-indications.

Technique

Sous anesthésie générale ou neuroleptanalgésie, ponction discale par voie postérolatérale extra-méningée, sous contrôle télévisé. Contrôle de la position de l'aiguille par discographie. Injection lente de 2 ml de chymopapaine. Surveillance minutieuse en salle de réveil pendant 2 heures.

Contre-indications

Allergie connue à la papaïne ou chimionucléolyse antérieure ; terrain allergique. Hernie exclue. Sciatique paralysante. Canal lombaire étroit. Sciatiques non discales. Syndrome de la queue de cheval. Grossesse.

Incidents et accidents

Lombalgie aiguë transitoire dans les premiers jours. Choc anaphylactique (moins d'1 % des cas). Exceptionnellement : spondylodiscite, complications neurologiques (hémorragie méningée, myélite).

NYSTATINE

Liste I.

Antibiotique extrait de *Streptomyces noursei*, actif sur le *Candida albicans*. Spécialité : Mycostatine, suspension à 100 000 UI pour 1 ml.

Indications

Moniliases buccales et gastro-intestinales.

Posologie

2 à 5 millions d'unités/j, en plusieurs prises.

Voir Médicaments et allaitement (p. 396) et Médicaments utilisés chez le nouveau-né (p. 398).

OCYTOCINE

Liste II.

Syn : oxytocine. Ocytocique de synthèse doté de propriétés pharmacologiques identiques à celles de l'hormone ocytocique post-hypophysaire naturelle. Augmente la fréquence et l'intensité des contractions utérines. Spécialité : Syntocinon, en ampoules injectables à 5 UI à injecter en perfusion dans 500 ml de sérum glucosé ou en IM.

Indications et posologie

1. Pendant le travail : en cas d'hypocinésie de fréquence et/ou d'intensité, 5 UI dans 500 ml de sérum glucosé isotonique, vitesse de perfusion strictement contrôlée (avec une pompe) en commençant par 5 gouttes/min et en augmentant très progressivement pour éviter l'hypertonie utérine.

2. En post-partum face à l'hypotonie utérine, l'hémorragie de la délivrance, si l'on est sûr de la vacuité utérine : 5 à 10 UI par voie IM ou 5 UI par voie IV. La perfusion rapide doit être préférée à la voie intraveineuse directe en raison des risques d'hypotension.

3. En cours de césarienne : 5 à 10 UI par perfusion intraveineuse.

Contre-indications

Toute situation où son utilisation risque d'aggraver une souffrance fœtale ou d'induire une rupture utérine ou une embolie amniotique. Un utérus cicatriciel ou un accouchement par le siège ne sont plus contre-indiqués si son usage est contrôlé.

Effets indésirables

1. Hypertonie utérine en cas de surdosage : peut conduire à une souffrance fœtale, voire une rupture utérine. Effet rapidement réversible en raison de la demi-vie très courte du produit. Le cas échéant, injecter en urgence 0,1 mg de salbutamol.

2. Goût métallique dans la bouche, céphalées, vertiges. Rétention d'eau (effet antidiurétique à forte dose). Hypotension.

ŒSTROGÈNES**Liste II.**

1. Œstrogènes naturels : hormones stéroïdes normalement sécrétées par l'ovaire. L'œstradiol-17bêta est l'œstrogène le plus actif, utilisable par voie orale, ou extra-digestive (gel percutané ou patch). L'œstrone et l'œstriol, moins actifs, sont utilisés par voie orale et vaginale.

2. Œstrogènes de synthèse : le principal est l'éthinylœstradiol. Le diéthylstilbestrol et le fosfestrol ne sont employés que dans le cadre du traitement des cancers de la prostate.

Voir les différentes présentations dans les tableaux 73 et 74.

Indications et posologie**1. Œstrogènes naturels.**

a) Carences œstrogéniques et symptômes de déficit en œstrogènes en cas d'aménorrhée d'origine hypothalamo-hypophysaire non tumorale, insuffisance ovarienne prématurée ou ménopause physiologique : bouffées de chaleur, atrophie vaginale, asthénie, déminéralisation osseuse. Administration cyclique, de préférence par voie extra-digestive, ou orale, 21 à 25 jours/mois, en association à un progestatif les 12 ou 14 derniers jours ou 21 à 25 jours/mois.

b) Métrorragies fonctionnelles : dans un but hémostatique, secondairement associés à un progestatif.

c) Stérilités par insuffisance de glaire cervicale.

d) Préparation cervicale à certains examens complémentaires en gynécologie (colposcopie, hystérocopie).

2. Œstrogènes de synthèse (éthinylœstradiol).

a) Préparation cervicale à certains examens complémentaires en gynécologie (colposcopie, hystérocopie).

b) Métrorragies fonctionnelles : dans un but hémostatique.

c) Association œstroprogestative en contraception : voir p. 107.

Contre-indications**1. Voie extra-digestive.**

a) Absolues : grossesse, allaitement ; tumeur maligne œstrogéno-dépendante (sein ou endomètre), maladie thrombo-embolique en évolution, accident thrombotique artériel en évolution (coronarien ou cérébral) ; atteinte hépatique sévère ; lupus érythémateux disséminé et états apparentés ; angio-œdèmes héréditaires et idiopathiques.

b) Relatives (par mesure de prudence, en l'absence de données épidémiologiques suffisantes et bien que sous traitement, les facteurs de coagulation ne soient pas modifiés à court terme) : cardiopathie emboligène, accident thromboembolique personnel veineux récent et documenté ; cholestase récidivante de la grossesse, otosclérose, mastopathies bénignes, fibromyomes utérins, porphyries.

Tableau 73. — Œstrogènes utilisables à titre suppléatif (carence œstrogénique).

ŒSTROGÈNE	VOIE	SPÉCIALITÉ, PRÉSENTATION	POSOLOGIE*
(Estradiol-17bêta	Percutanée	Oestrogel, gel à 0,06 % (1,5 mg/mesure)	1 mesure de réglette/j
		Oestrodose, gel à 0,06 % (0,75 mg/dose)	2 doses/j
		Estréva, gel à 0,1 % (0,5 mg/dose)	3 doses/j
		Délidose, gel en sachets-dose à 0,5 et 1 mg/dose	1 sachet/j
(Estradiol	Trans- dermique (« Patch »)	Dermestril, à 25, 50 ou 100 µg/24 h	2 systèmes/semaine
		Estraderm TTS, à 25, 50 ou 100 µg/24 h	2 systèmes/semaine
		Menorest, à 37,5, 50, 75 ou 100 µg/24 h	2 systèmes/semaine
		Oesclim, à 25, 37,5, 50 ou 75 µg/24 h	2 systèmes/semaine
		System, à 50 µg/24 h	2 systèmes/semaine
		Vivelledot, à 25, 37,5 ou 50 µg/24 h	2 systèmes/semaine
		Thais, à 25, 50 et 100 µg/24 h	1 système/semaine
		Femsept, à 50, 75 et 100 µg/24 h	1 système/semaine
		Climara, à 50 µg/24 h	1 système/semaine
(Estradiol (anhydre)	Voie orale	Estréva, cp à 1,5 mg	1 cp/j
		Provames, cp à 1 ou 2 mg	1 cp/j
(Estradiol-17bêta		Estrofem, cp. à 1 ou 2 mg	1 cp/j
		Oromone, cp à 2 mg	1 cp/j
(Estradiol (valérate)		Prognova, cp. à 1 ou 2 mg	1 cp/j
Conjugués		Prémaring, cp à 0,625 ou 1,25 mg	1 cp/j

* Posologie donnée à titre indicatif, la dose variant d'une femme à l'autre : il est donc important de privilégier les formules ajustables. À appliquer 21 à 25 jours/mois, en associant obligatoirement un progestatif soit en même temps que l'œstrogène (traitement continu), soit 2^e phase, au moins 12 jours/mois (traitement séquentiel avec règles). En l'absence d'utérus, un traitement par œstrogène seul est recommandé.

Tableau 74. — Œstrogènes utilisables en traitements locaux dans le cadre des affections vulvo-vaginales dues au déficit œstrogénique (troubles trophiques vulvo-vaginaux ou vulvaires, insuffisance de glaire, atrophie génitale).

ŒSTROGÈNE	SPÉCIALITÉ	FORME ET DOSAGE	POSOLOGIE
Promestriène	Colpotrophine	caps gynécol à 10 mg	1 application ou 1 ovule par jour jusqu'à la régression des symptômes, puis 2 jours/semaine Posologie à adapter en fonction de l'amélioration obtenue Des cures d'entretien peuvent être nécessaires
Œstriol	Trophicrème	crème gynécol à 1 %	
	Gydrelle	crème gynécol 0,1 %	
	Physiogine	crème gynécol 0,1 %, ovules à 0,5 mg	
	Trophigil	ovules et crème gynécol à 0,2 mg/dose (+ bacille de Döderlein et progestérone)	

2. Voie orale.

Celle de la voie extra-digestive avec en plus des contre-indications vasculaires et métaboliques :

a) Absolues : hypertension artérielle, diabète compliqué de micro ou de macro-angiopathie.

b) Relatives : diabète non compliqué, hyperlipémie, obésité, tabagisme, antécédent de toxémie gravidique.

Effets indésirables

Nausées (voie orale). Mastodynies et poussées de mastopathie. Ménométrorragies par stimulation excessive de l'endomètre. Poussée évolutive d'un cancer mammaire ou utérin méconnu. Hypertension artérielle. Cholestase, tumeurs hépatiques (voie orale). Accidents thrombo-emboliques.

ŒSTROPROGESTATIFS

Certaines associations œstroprogestatives sont utilisables en contraception (associant éthinylœstradiol et un progestatif norstéroïde dans la majorité des cas), voir p. 107. D'autres préparations sont utilisables à titre supplétif (associant l'œstradiol à un progestatif) et ne sont pas contraceptives (voir tableau 75, p. suivante). L'inconvénient de ce type de préparation est l'absence de possibilité d'ajustement individuel. Leurs contre-indications sont les mêmes que celles des œstroprogestatifs contraceptifs.

OR

Liste II.

1. L'or radio-actif (isotope radioactif de l'or, ^{198}Au) en solution colloïdale, ayant une période de 2 jours, est utilisé en injections intra-articulaires. Voir Synovior-thèse, p. 329.

2. Certains sels d'or sont employés comme anti-inflammatoires dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde) : aurothiopropionol-sulfonate de sodium (Allochrysine, ampoules à 25, 50 et 100 mg).

Indications

Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Utilisation exceptionnelle actuellement.

Tableau 75. — Œstrogestatifs supplémentifs non contraceptifs.

SPÉCIALITÉ	JOURS	ŒSTROGÈNES	PROGESTATIF
Climaston, 1 ou 2 mg	1-14 15-28	œstradiol 1 ou 2 mg œstradiol 1 ou 2 mg	– dydrogesterone 10 mg
Climène	1-11 12-21	œstradiol 2 mg œstradiol 2 mg	– cyprotérone (acétate) 1 mg
Divina	1-11 12-21	œstradiol 2 mg œstradiol 2 mg	– médroxyprogestérone (acétate) 10 mg
Kliogest	28	œstradiol 2 mg	noréthistérone (acétate) 1 mg
Trisequens	1-12 13-22 23-28	œstradiol 2 mg œstradiol 2 mg œstradiol 1 mg	– noréthistérone (acétate) 1 mg –
Angeliq	28	œstradiol 2 mg œstradiol 1 mg	drospirénone 3 mg drospirénone 2 mg
Activelle	28	œstradiol 1 mg	noréthistérone (acétate) 0,5 mg

Posologie

Commencer par une dose de 25 à 50 mg d'Allochrysine par injection, par voie IM. Renouveler les injections tous les 6 à 10 jours en augmentant la dose jusqu'à 100, voire 200 mg, pour un total de 14 injections.

Traitement d'entretien : 1 injection/mois.

Accidents

Aplasie médullaire, insuffisance rénale aiguë, érythrodermie. Surveillance de l'hémogramme, de la fonction rénale, recherche d'une protéinurie doivent être pratiquées au même rythme que les injections.

ORLISTAT

Inhibiteur des lipases digestives : les triglycérides alimentaires ne sont plus hydrolysés et ne sont pas absorbés. Spécialités : Xenical, en comprimés à 120 mg ; Alli, en comprimés à 60 mg.

Indications

Obésité. Traitement qui ne peut être envisagé qu'en complément des actions portant sur les comportements, la prise alimentaire et l'activité physique. Après une perte de poids d'au moins 2,5 kg en un mois, en association à un régime modérément hypocalorique, pour une obésité avec un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (index de masse corporelle) ou un surpoids avec un IMC $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ associé à des facteurs de risque. Le traitement médicamenteux doit être arrêté si la perte de poids est inférieure à 5 % en un mois.

Posologie

1 comprimé à chacun des 3 repas. Uniquement si le repas contient des graisses. Le régime modérément hypocalorique doit comporter 30 % de l'apport calorique total sous forme de graisses.

Contre-indications

Syndrome de malabsorption chronique, cholestase, grossesse, allaitement, enfant.

Effets indésirables

Essentiellement d'origine gastro-intestinale : traces de graisses anales, gaz avec suintement, selles grasses/huileuses ou impérieuses ou abondantes, incontinences fécales.

Interactions médicamenteuses

Anticoagulants oraux. Diminution de l'absorption des vitamines D, E et du bêta-carotène.

ORNIDAZOLE

Liste I.

Appartient à la famille des nitro-5-imidazolés : activité antiparasitaire et antibactérienne vis à vis des germes anaérobies. Spécialité : Tibéral, en comprimés à 500 mg et en ampoules injectables de 500 mg et 1 g. Usage hospitalier.

Indications

Amibiase et infections anaérobies.

Posologie

20 à 30 mg/kg/j.

OSELTAMIVIR

Liste I.

Antiviral par inhibition de la neuraminidase des virus grippaux A et B. Actif sur la pénétration intracellulaire et la réplication de ces virus. Spécialité : Tamiflu, en gélules à 30, 40 et 75 mg, et suspension buvable à 12 mg/ml.

Indication et posologie

1. Traitement curatif de la grippe : 75 mg (adultes), 2 mg/kg (enfants après 1 an) deux fois par jour pendant 5 jours.

2. Prévention après contact : 75 mg (adultes), 2 mg/kg (enfants après 1 an) par jour pendant 10 jours.

Réduire la dose en cas d'insuffisance rénale (voir p. 384).

Contre-indications

Allaitement.

Effets indésirables

Nausées, vomissements.

OXYBUTYNINE

Liste I.

Anticholinergique de synthèse. Spécialités : Ditropan, Driptane, Oxybutynine, en comprimés à 5 mg.

Indications

Instabilités vésicales authentifiées par l'étude urodynamique, impériosités mictionnelles. Traitement d'appoint des énurésies par immaturité vésicale chez l'enfant de plus de 5 ans.

Posologie

3 comprimés/j chez l'adulte, 2 comprimés/j chez l'enfant. La dose est à adapter progressivement pour limiter les effets indésirables.

Contre-indications

Celles de l'atropine : myasthénie, glaucome, adénome prostatique, constipation sévère.

Effets indésirables

Sécheresse buccale, dysurie, constipation.

OXYGÉNOTHÉRAPIE

L'oxygénothérapie a pour but, en augmentant la concentration d'oxygène dans l'air insufflé et/ou en augmentant la quantité d'oxygène transporté (sous forme dissoute en particulier), de traiter ou de prévenir l'hypoxémie (diminution de la quantité d'oxygène transportée) et l'hypoxie (diminution de la quantité d'oxygène délivrée aux tissus) tissulaire.

1. *Sources.* L'oxygène préparé industriellement est stocké dans des cylindres d'acier de différents volumes sous une pression de 200 bars. Pour être administré, l'oxygène doit être préalablement détendu jusqu'à 3 bars (détendeurs placés entre la source et le système de distribution). Les sources à basse pression (appareils extracteurs d'oxygène) enrichissent en oxygène l'air ambiant après passage sur une colonne d'absorption. Leur coût est moindre que celui du gaz comprimé en bouteilles, particulièrement en cas de traitement au long cours. Il est souhaitable que le gaz soit humidifié, si possible réchauffé avant d'être inhalé. Il existe différents matériels (barboteurs, humidificateurs chauffants, nébuliseurs).

2. *Sécurité.* Afin d'éviter les erreurs dans l'administration des gaz médicaux, les obus d'oxygène sont peints en blanc, de même que les tuyaux qui le délivrent et les débitmètres permettant de l'administrer (pour le protoxyde d'azote la couleur est bleue). Les prises permettant de solidariser tuyaux et obus ou tuyaux et distribution murale de l'oxygène sont des prises à trois crans étroits rendant impossible le branchement accidentel sur une autre source. Enfin, en anesthésie, les débitmètres coupent automatiquement la distribution du protoxyde d'azote lorsque les deux gaz sont administrés conjointement et que la FiO_2 (concentration d'oxygène dans le mélange inhalé) baisse au-dessous de 25 % ou que la pression d'alimentation de l'oxygène diminue.

3. *Dispositifs d'oxygénation.* L'administration d'oxygène peut se faire par inhalation chez un patient en respiration spontanée ou par insufflation chez un malade en respiration assistée ou contrôlée (voir Ventilation artificielle).

a) *Inhalation par respiration spontanée.* Des sondes nasales en matière plastique souple sont introduites dans la narine jusqu'à effleurer le voile du palais (poussées dans la narine d'une longueur correspondant à la distance narine/lobe de l'oreille). Ce procédé ne permet pas d'obtenir des concentrations d' O_2 , dans l'air inspiré supérieur à 40 % (pour 5 à 6 l/min). Les masques, peuvent augmenter la FiO_2 : simples en matière plastique transparente pourvus de trous pour l'expiration, ou dits à haute concentration et pourvus d'un sac gonflé en permanence par l'oxygène ; masques avec système Venturi, le débit d'oxygène entraînant par effet Venturi l'air ambiant ; masques en caoutchouc étanches munis de valves inspiratoires et expiratoires, et alimentés par une réserve d'oxygène (ballon) à laquelle ils sont reliés, une pression manuelle sur le ballon permettant une insufflation du mélange gazeux. Ces ballons peuvent être également raccordés à une sonde d'intubation ou à une canule de trachéotomie.

b) *Ventilation artificielle (voir ce mot).* Tous les respirateurs sont pourvus de mélangeurs permettant d'administrer par insufflation des concentrations d'oxygène de 20 à 100 %.

Indications

1. Détresse respiratoire d'origine centrale par perturbation de la commande ventilatoire (comas, intoxications) ou périphérique (paralysies musculaires, curarisation, traumatismes thoraciques).

2. Troubles de l'échangeur pulmonaire (pneumopathies graves, œdèmes pulmonaires).

3. Intoxications : par l'oxyde de carbone, éventuellement sous forme d'une oxygénothérapie hyperbare (voir ce mot) ; méthémoglobinémies ; dans le cas d'une intoxication au cyanure, l'oxygénothérapie est inefficace car les tissus ne peuvent utiliser l'oxygène qui leur parvient.

4. Insuffisance respiratoire chronique avec hypercapnie. Un certain degré d'hypoxémie est souvent le seul stimulant des centres respiratoires. Il convient d'être prudent lors de l'utilisation de l'oxygène chez ces patients et d'employer de faibles débits (1 l/min), administré par sonde nasale pendant des périodes de 12 à 18 heures quotidiennes, de préférence la nuit.

5. Algies vasculaires de la face : 7 l/min.

Toxicité de l'oxygène

À concentration élevée (> 80 %), l'oxygène a un effet vasoconstricteur et une toxicité cellulaire propre pouvant entraîner :

a) des altérations du surfactant qui tapisse l'alvéole et un œdème pulmonaire lésionnel évoluant vers la fibrose ;

b) une vasoconstriction artérielle cérébrale responsable de convulsions (effet Paul Bert) ;

c) une fibroplasie rétrolentale chez les nourrissons placés en couveuse avec des FiO_2 élevées, due à la vasoconstriction des vaisseaux rétinariens. Il est indispensable de connaître en permanence la PaO_2 (pression partielle d'oxygène dans le sang artériel) de ces enfants. Ceci est réalisé au mieux actuellement par la mesure de la PaO_2 par voie transcutanée.

Dans les hypoxémies graves, l'emploi de la pression positive télé-expiratoire permet d'améliorer la PaO_2 sans dépasser les concentrations toxiques.

OXYGÉNOTHÉRAPIE HYPERBARE

L'oxygénothérapie hyperbare est la respiration d'oxygène dans une enceinte où la pression est portée à une valeur supérieure à la pression atmosphérique. L'élévation de la pression partielle de l' O_2 alvéolaire ainsi créée est suivie de la saturation complète de l'hémoglobine en O_2 et surtout de l'augmentation de l' O_2 dissous dans le sang, qui croît de façon presque linéaire avec la pression partielle d' O_2 alvéolaire. C'est l'élévation de l'oxygène dissous dans le sang qui est bénéfique. L'oxygénothérapie hyperbare est toutefois limitée par la toxicité de l'oxygène qui oblige à ne pas dépasser une pression de 3 bars et à ne pas prolonger les séances au-delà de 1 h 30.

Indications

Intoxication oxycarbonée. Accidents de décompression trop rapide chez les tubistes. Embolies gazeuses. Ostéites chroniques, gangrènes gazeuses.

Mode d'emploi

Séances d'1 heure en caisson, à une pression de 2 ou 3 bars.

Accidents

Accident toxique de l'O₂ : crises convulsives. Accidents de l'hyperbarisme, lors de la compression ou de la décompression. Ils sont rares quand l'oxygénothérapie est réalisée dans des caissons et que les séjours n'excèdent pas 1 heure à 2 bars.

PANITUMUMAB

Liste I.

Anticorps monoclonal anti-angiogénique (neutralise le VEGF). Spécialité : Vectibix, en solution pour perfusion à 20 mg/ml et flacons de 5 et 20 ml.

Indication

Cancer colorectal métastatique.

Posologie

Perfusion IV bimensuelle de 6 mg/kg.

Contre-indication

Fibrose pulmonaire.

Effets indésirables

Hypomagnésémie, hypocalcémie, hypokaliémie, réactions cutanées.

PANSEMENTS GASTRO-INTESTINAUX

Outre les silicones (voir Polysilane) et le polyvinyl-pyrrolidone sont utilisés des argiles de différentes provenances (Actapulgite, Bedelix, Smecta) ou en association avec des anti-acides (Gastropulgite...). Tapissant les parois digestives, adsorbe des toxines bactériennes.

Indications

Proposés dans le traitement des troubles fonctionnels digestifs (dyspepsie, flatulence, intestin irritable).

Posologie

Poudres pour suspension buvable en sachets : 2 à 3 sachets par jour.

Comprimés à mâcher ou sucer (polysilane) : jusqu'à 8 comprimés par jour.

Contre-indications

Affections sténosantes du tube digestif.

Effets indésirables

Du fait de leur pouvoir adsorbant, ils diminuent l'absorption de nombreux médicaments, notamment d'antibiotiques, dont il faut espacer les prises de 2 heures.

PARACENTÈSE

Syn : ponction. Terme désignant toute ponction visant à évacuer un liquide accumulé dans une cavité naturelle. La paracentèse du tympan est indiquée dans l'otite moyenne, au stade suppuratif traduit par le bombement du tympan. À l'aide d'un stylet et sous le contrôle de la vue par otoscopie, il faut inciser le tympan à sa partie basse (voir Otite moyenne aiguë, p. 1484).

PARACÉTAMOL

Syn : acétaminophène, para-acétyl-amino-phénol. Antipyrétique et antalgique périphérique (palier 1) très maniable, à tout âge et doté de peu d'effets secondaires pourvu qu'en soient respectées les règles de posologie. Très nombreuses spécialités et présentations (tableau 76) ayant toutes une durée d'effet de 4 heures. Le propacétamol est un précurseur du paracétamol délivrant 50 % de paracétamol (soit 0,5 g/g).

Indications et posologie

Traitement symptomatique de la fièvre et des douleurs d'intensité faible à modérée, seul ou en association à d'autres analgésiques. Posologie : voir tableau 76.

Tableau 76. — Paracétamol : présentations disponibles.

PRÉSENTATION	DÉLAI D'ACTION	POSOLOGIE	PRÉCAUTIONS
cp efferv à 1 g	15 min	10 mg/kg × 6/j ou 15 mg/kg × 4/j	Na : 408 mg/cp
cp et gél à 500 mg	30-60 min		Pas avant 6 ans (fausses routes)
sachets 100, 150 et 500 mg			Enfants > 6 kg
sol buv à 2,4 % (100 ml)	30-60 min		Enfants > 3 kg, incompatible avec Kayexalate
cp orodispers à 500 mg			Sujets > 25 kg
Suppos à 100, 150, 300, 600, 1 000 mg	2-3 h	Enfants > 3 kg max 4/jour (toxicité rectale)	
sol inj IV à 10 mg/ml (flacons de 50 et 100 ml)	10 min	Adultes : max 1 g × 4/j Enfants (> 30 kg) : 15 mg/kg × 4/j	perfusion IV de 15 min espacées de 4 heures ne pas mélanger à d'autres médicaments espacer les doses en cas d'insuffisance rénale (voir p. 384)
Propacétamol sol inj IV à 1 et 2 g		Nourrissons : 15 mg/kg × 4/j Enfants : 30 mg/kg × 4/j Adultes : 1 à 2 g × 4/j	

Effets indésirables

Irritation locale avec les formes rectales. Manifestations allergiques exceptionnelles. Toxicité hépatique à forte dose (voir tableau 135, p. 636).

Intoxication

Voir tableau 191, p. 1269.

PÂTE À L'EAU

Topique asséchant et calmant l'irritation locale. Une spécialité commode est l'Aloplastine simple ou acide.

Indications

Eczémas au stade aigu ou subaigu, les dermites exsudatives.

PÉNICILLAMINE

Liste I.

Bêta-bêta-diméthylcystéine. Produit d'hydrolyse de la pénicilline, pouvant être également obtenu par synthèse, essentiellement utilisé pour son action chélatrice. Seule la forme dextrogyre, D-pénicillamine, doit être utilisée, la L-pénicillamine et la D-L-pénicillamine étant toxiques. Spécialité : Trolovol, en comprimés à 300 mg ; Acadione (apparenté), en comprimés à 250 mg.

Indications et posologie

1. Maladie de Wilson (dégénérescence hépatolenticulaire) : 1 à 3 g/j, en administration pratiquement continue.

2. Intoxication par le cuivre ou l'arsenic : 1 g/j pendant 5 jours chez l'adulte.

3. Cystinurie congénitale, en prévention de la lithiase urinaire (transforme la cystine en pénicillamine-cystéine disulphide beaucoup plus soluble que la cystine) : 30 mg/kg/j, en association à une cure de diurèse (le but du traitement est de maintenir l'élimination urinaire de cystine au-dessous de 4 mg/kg/j).

4. Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, dans la sclérodermie et dans certaines formes articulaires de rhumatismes psoriatiques : 300 à 900 mg/j à doses progressives (rechercher la dose minimale efficace).

Effets indésirables

Nombreux et parfois graves : érythème, stomatite, toxidermie, pemphigus, dermatomyosite, thrombopénie, leucopénie, agranulocytose, anémie hémolytique, agueusie, protéinurie.

Survenue de malaises, 8 à 10 jours après le début du traitement. Leur fréquence est diminuée par une posologie initiale très lentement progressive et par l'association d'un corticoïde pendant les premiers jours du traitement. Ils disparaissent après l'arrêt du traitement et réapparaissent rarement après sa reprise.

L'hémogramme et l'apparition d'une protéinurie doivent être surveillés en cours de traitement.

Contre-indication

Allergie à la pénicilline.

PÉNICILLINES

Liste I.

Antibiotiques de la famille des bêta-lactamines.

1. Mode d'action : inhibition de synthèse de la paroi bactérienne après fixation à des enzymes de la membrane bactérienne appelées protéines de liaison des pénicillines.

2. Mécanismes de résistance : inactivation enzymatique par une bêta-lactamase (codage chromosomique ou plasmidique), diminution d'affinité de l'antibiotique pour les protéines de liaison des pénicillines, réduction de la perméabilité bactérienne.

Indications et posologie

Indications : voir tableau 77. Posologie : dépend des produits, de l'âge, de la voie d'administration et de l'indication (voir tableaux 78 à 81).

Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal (p. 384) et Médicaments et allaitement (p. 396).

Tableau 77. — Pénicillines.

GROUPE	DCI/SPÉCIALITÉ	SPECTRE UTILE	INDICATIONS
Pénicilline G	Voir tableau 78	Streptocoque, pneumocoque, gonocoque, méningocoque, tréponème, leptospire, <i>Borrelia</i> . Anaérobies à Gram positif. <i>Listeria</i> , <i>H. influenzae</i>	Érysipèle, pneumopathie, septicémie ou méningite à pneumocoque. Septicémie à streptocoque. Prévention de la gangrène gazeuse. Syphilis, prévention du rhumatisme articulaire aigu et des infections à pneumocoque chez le sujet immunodéprimé (splénectomie)
Phénoxy-pénicilline (Pénicilline V)	Voir tableau 78		Angine streptococcique, érysipèle. Prévention du rhumatisme articulaire aigu et des infections à pneumocoque
Pénicillines M	Voir tableau 80	Staphylocoque et autres cocci à Gram positif, sauf entérocoque. <i>Clostridium perfringens</i>	Infections à staphylocoques sensibles (infection cutanée, septicémie, ostéite, endocardite)
Amino-pénicillines (Pénicillines A)	Voir tableau 79	Spectre de la pénicilline G élargi à l'entérocoque et à certains bacilles à Gram négatif (<i>Proteus mirabilis</i> , <i>E. coli</i> , salmonelle, shigelle)	Pneumopathie, surinfection de broncho-pneumopathie chronique obstructive. Otite moyenne aiguë. Méningite de l'adulte. Infection urinaire féminine basse non compliquée
Pénicilline A associée à inhibiteur de bêta-lactamase	Voir tableau 81	Spectre pénicilline A élargi aux staphylocoques méticilline-S, aux bactéries anaérobies à Gram négatif, et à certains bacilles à Gram négatif	Infections ORL (otite, sinusite). Surinfections bronchiques chez sujet fragilisé. Pneumopathies de déglutition. Chirurgie digestive
Carboxy-pénicillines	Voir tableau 81	Streptocoques, anaérobies, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (surtout ticarcilline) Entérobactéries, sauf Klebsielle	Infections sévères à germe sensible (milieu hospitalier, réanimation, hématologie)
Uréido-pénicillines	Voir tableau 81	Spectre des carboxypénicillines élargi sur les entérocoques et les entérobactéries (incluant les klebsielles)	Infections sévères à germe sensible (milieu hospitalier, réanimation, hématologie)

Tableau 78. — Pénicillines G et V.

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	VOIE PARENTÉRALE	VOIE ORALE
Benzathine-pénicilline	Extencilline	sol inj à 0,6, 1,2 et 2,4 M UI	0,6 à 2,4 M UI tous les 8 à 15 jours, en IM	—
Phénoxy-pénicilline	Oracilline	cp à 1 M UI, susp buv à 0,25, 0,5 et 1 M UI	—	enfant : 50 000 à 100 000 UI/kg/j adultes : 2 à 5 M UI/j

M UI : million d'unités.

Tableau 79. — Pénicillines du groupe A.

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	VOIE PARENTÉRALE	VOIE ORALE
Ampicilline	Ampicilline	sol inj à 0,5, 1 et 2 g	50 à 200 mg/kg/j	adulte 2 à 4 g/j enfant : 50 à 100 mg/kg/j
Ampicilline + sulbacam	Unacim	sol inj IM/IV à 0,5 et 1 g	50 à 200 mg/kg/j	—
Amoxicilline	Nombreuses	gél 0,5 et 1 g, susp buv à 0,125, 0,25 et 0,5 g, sol inj à 0,5 et 1 g	50 à 200 mg/kg/j	adulte : 1 à 2 g/j enfant : 50 à 100 mg/kg/j
Amoxicilline + acide clavulanique	Augmentin	cp à 500 mg, sachets à 0,1, 0,25, 0,5 et 1 g, sol inj à 0,5, 1 et 2 g	50 à 200 mg/kg/j	adulte : 1,5 à 3 g/j enfant : 80 mg/kg/j

Tableau 80. — Pénicillines du groupe M.

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	VOIE PARENTÉRALE	VOIE ORALE
Oxacilline	Bristopen	gél à 500 mg, sol inj IM, IV à 1 g	50 à 100 mg/kg/j	35 à 50 mg/kg/j
Cloxacilline	Orbénine	sachets à 250 mg, gél à 500 mg, sol inj IM, IV à 1 g	25 à 50 mg/kg/j	50 à 100 mg/kg/j

Tableau 81. — Pénicillines antipyocyaniques : uréidopénicillines et carboxypénicillines.

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	POSOLOGIE
Mezlocilline	Baypen	sol inj à 5 g	6 à 15 g/j
Pipéracilline	Pipéracilline	flacons IV 1, 2 et 4 g	200 mg/kg/j
Pipéracilline + acide clavulanique	Tazocilline	sol inj 2 et 4 g	200 mg/kg/j

Tableau 81. — Pénicillines antipyocyaniques : uréidopénicillines et carboxypénicillines. (suite)

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	POSOLOGIE
Ticarcline	Ticarpen	sol inj 1 et 5 g	125 à 250 mg/kg/j
Ticarcline + acide clavulanique	Claventin	sol inj 1,5, 3 et 5 g	200 à 225 mg/kg/j

Effets indésirables

Allergie : anaphylaxie 0,2 % ; fièvre, arthralgies, éruptions. Toxicité hématologique rare. Diarrhée (combinaison aux inhibiteurs de bêta-lactamase). Hypocalcémie. Encéphalopathie et convulsions (en cas de surdosage). Cytolyse hépatique. Manifestations d'auto-immunité.

Contre-indications

Formelle : allergie de type immédiat.

PENTAMIDINE

Liste I.

Trypanocide, également actif sur certaines leishmanies et sur *Pneumocystis jirovecii*. Spécialité : Pentacarinat (iséthionate de pentamidine), en flacons de 300 mg.

Indication et posologie

1. Leishmaniose viscérale et cutanée, trypanosomiase africaine (en l'absence d'atteinte neurologique), pneumocystose (en cas d'intolérance ou de contre-indication du cotrimoxazole) : 4 mg/kg/j par voie IM ou IV pendant 5 à 15 jours.

2. Prophylaxie de la pneumocystose pulmonaire au cours de l'infection à VIH en cas d'intolérance ou de contre-indication du cotrimoxazole : aérosol 300 mg/mois.

Effets indésirables

Par voie parentérale : insuffisance rénale, hypoglycémie puis diabète, pancréatite, hypotension artérielle, hépatopathie, troubles du rythme cardiaque, hématotoxicité, toxidermies, nausées, vomissements.

Ils sont rares lors de l'utilisation en aérosol : bronchospasme.

PENTOSTATINE

Liste I.

Syn : déoxycoformycine. Inhibiteur de l'adénosine déaminase. L'accumulation intracellulaire de nucléotides phosphorylés qui en résulte déclenche une toxicité nucléaire, maximale dans les cellules lymphoïdes. Spécialité : Nipent, en ampoules injectables IV à 10 mg.

Indication

Leucémie à tricholeucocytes.

Posologie

Perfusions IV bimensuelles de 4 mg/m², pendant plusieurs mois (habituellement 3 à 6 mois).

Effets indésirables

Immunodépression prolongée (lymphocytopénie CD4), infections, malaise général, fièvre, troubles digestifs, prurit, éruption cutanée, toxicité hématologique.

PERFUSION INTRA VEINEUSE

On peut introduire par voie percutanée dans une veine une aiguille ou un cathéter, ou mettre en place un dispositif à demeure (cathéter ou chambre implantable).

I. ADULTES**Technique et matériel***Aiguilles*

Les modèles à ailettes de contention « butterfly » sont faciles à installer et à fixer. Elles sont d'usage courant si la perfusion est de durée limitée. Si la voie veineuse doit être poursuivie plusieurs jours, il faut ménager avec soin le capital veineux. Sauf cas particuliers, la veine ponctionnée sera toujours la plus distale possible, ce qui permet de réserver les veines proximales pour une perfusion prolongée, l'installation d'un cathéter, etc. Une attitude inverse ampute, en cas d'intolérance locale ou de traumatisme veineux, le capital veineux situé en amont et aboutit parfois à un épuisement rapide de celui-ci.

Cathéters

Ils sont en matière plastique (polythène) et sont de deux types principaux pour l'introduction percutanée :

a) Les uns sont constitués d'un mandrin métallique biseauté et d'un cathéter de plastique court à extrémité mousse. Dès la ponction effectuée, le mandrin est retiré et la veine est cathétérisée en poussant le cathéter jusqu'à sa garde, soit en général 6 à 8 cm. Hormis la meilleure contention, ce type de matériel n'offre pas d'avantage par rapport à la ponction à l'aide d'une aiguille. Le risque infectieux serait même supérieur si le matériel de perfusion est laissé en place plus de 48 heures.

b) Un autre système est constitué par un cathéter souple, en polyéthylène ou polyuréthane, ou mieux, siliconé, de meilleures tolérances, de diamètre extérieur compris entre 1,2 et 2 mm, de longueur comprise en général entre 30 et 75 cm. Certains sont à deux voies. L'introduction de ce matériel nécessite la ponction d'une grosse veine (pli du coude, fémorale, jugulaire interne, sous-clavière) à l'aide d'une aiguille dont le diamètre intérieur permet, dès la ponction veineuse effectuée, d'introduire le cathéter et de le faire progresser, si nécessaire, jusqu'à proximité de l'oreillette droite, dans la veine cave supérieure ou inférieure selon la veine ponctionnée. Une fois le cathéter en place, l'aiguille peut être retirée. La position du cathéter doit être contrôlée par un cliché radiologique ; la plupart des modèles actuellement utilisés sont opaques aux rayons X, ce qui facilite la vérification de leur emplacement. Parfois, il faut retirer le cathéter de quelques centimètres lorsque la progression initiale a introduit l'extrémité dans le ventricule droit, voire l'artère pulmonaire. Il est préférable de fixer le cathéter par un point de suture cutanée. Ce type de dispositif peut être mis en place au

lit du patient si l'usage est de courte durée. Pour un dispositif à maintenir à demeure, la mise en place en salle d'opération avec un trajet sous-cutané (tunnelisation) est préférable.

L'avantage essentiel de ce type de matériel est la position centrale : en situation d'instabilité hémodynamique, elle permet l'enregistrement de la pression veineuse par l'installation d'un manomètre branché sur le circuit de perfusion à l'aide d'un robinet à trois voies. Elle est en outre nécessaire lorsque les solutés administrés par voie veineuse sont hypertoniques, en particulier dans le cas de l'alimentation artificielle (voir ce mot). Ces matériels, en particulier ceux siliconés, peuvent être laissés en place pour une longue durée d'utilisation, mais justifient des soins extrêmement rigoureux : asepsie du site de ponction, manipulations limitées en fréquence et en durée. Il convient également d'éviter d'interposer plusieurs lignes de perfusion sur le même cathéter (risque infectieux majoré par les « robinets à trois voies » ; de même, les prélèvements sanguins, les transfusions sanguines doivent si possible, être effectués sur un autre site veineux. Pendant les périodes de non-utilisation du cathéter, il faut procéder tous les 10 à 15 jours à une rinçure (« verrou hépariné ») à l'aide d'une solution héparinée (500 UI d'une héparine standard dans 5 ml de soluté physiologique).

Chambres implantables

Elles permettent de perfuser des solutés, y compris macromoléculaires (nutrition parentérale), de transfuser ou de prélever des échantillons de sang.

Elles sont en forme de cylindre aplati dont la margelle est obturée par une membrane de résine protégeant un réservoir (chambre) relié à un cathéter. Certains ont une chambre double et un cathéter à deux voies. La mise en place du dispositif se fait dans des conditions de stricte asepsie, en salle d'opération et sous anesthésie générale ou locale selon les cas. Le cathéter est placé par voie transcutanée ou après dénudation partielle dans une grosse veine (jugulaire interne, sous-clavière) et la chambre insérée sous la peau à la partie antéro-supérieure de la paroi thoracique. La position du cathéter est contrôlée par un cliché radiologique et son fonctionnement par une injection de produit de contraste ou par aspiration-refoulement. Le dispositif est fonctionnel pour un usage immédiat, sauf en cas d'incident cutané local (hématome, inflammation) ou régional (suspicion de fausse route, d'hémithorax, de pneumothorax).

La ponction de la chambre doit toujours être effectuée perpendiculairement et au centre de la membrane, à l'aide d'une aiguille spéciale (aiguille de Huber à biseau latéral et ailettes de contention) qui ne détériore pas la membrane du dispositif. On estime à environ 2 000 ponctions la durée d'utilisation de ces chambres.

Dispositif de perfusion

Constitué par une tubulure munie d'une aiguille pour l'introduction dans le récipient du produit à perfuser. L'autre extrémité est un embout adaptable à l'extrémité du cathéter ou à l'aiguille intraveineuse. Un réservoir intermédiaire permet d'observer l'écoulement « goutte à goutte » et d'éviter la progression de bulles d'air. Le débit peut être réglé à l'aide d'une

pince à vis fournie avec la tubulure. Ce dispositif peut, selon les cas, assurer un débit de perfusion par simple gravité ou être inséré dans une pompe péristaltique à un débit réglable. Dans le cas de perfusion continue de faible volume, une seringue contenant le produit perfusé est placée dans un pousse-seringue automatique à débit réglable.

Le dispositif de perfusion doit être changé tous les jours et systématiquement après une transfusion de sang.

Surveillance

Toute perfusion comporte au moins deux risques, indépendamment des produits spécifiquement délivrés par cette voie d'administration.

1. L'un est lié au dispositif mis en place dans une veine : infection, thrombose, fausse route. Il convient de surveiller la zone de ponction cutanée, de contrôler régulièrement la perméabilité du dispositif de perfusion par la mise en évidence d'un reflux sanguin, d'effectuer des prélèvements bactériologiques locaux au moindre doute (y compris des hémocultures prélevées par le cathéter).

2. L'autre est lié à la quantité et la qualité des apports intraveineux, qui peuvent dépasser les processus de régulation de l'homéostasie et risquent de provoquer de sérieux accidents de surcharge ou de déséquilibre physiologique s'ils ne sont pas précisément évalués, étroitement surveillés et constamment réadaptés. Il convient :

a) d'être attentif aux éventuelles variations de poids qui, au jour le jour, ne dépendent que de l'hydratation ;

b) de veiller au maintien de l'équilibre des entrées et des sorties d'eau et de sodium (contrôle des apports, évaluation des pertes digestives, urinaires et insensibles, ionogramme urinaire quotidien). Le tableau 82 donne quelques repères utiles pour dresser ce bilan quotidien des entrées et des sorties chez tout patient perfusé. La fréquence des contrôles de l'ionogramme plasmatique est inversement proportionnelle à la qualité de cette surveillance ;

Tableau 82. — Repères utiles au bilan quotidien des entrées et des sorties.

COMPOSÉ	COMPOSITION ÉLECTROLYTIQUE
Sodium	1 g NaCl : 17 mmol Na ⁺
Potassium	1 g KCl : 13 mmol K ⁺
Bicarbonate de sodium	1 g CO ₃ H(Na) : 11 mmol Na ⁺
Liquide gastrique	Na ⁺ : 120 mmol/l, K ⁺ : 10 mmol/l
Diarrhée	Na ⁺ : 60 mmol/l, K ⁺ : 60 mmol/l
Transpiration	Na ⁺ : 20-50 mmol/l, K ⁺ : 10 mmol/l

c) de se souvenir que l'apport de glucose prolongé par voie veineuse est un facteur d'hypophosphorémie et de carence en vitamine B₁.

Voir aussi Réanimation des équilibres vitaux et Alimentation artificielle (p. 18).

II. NOUVEAU-NÉ ET PRÉMATURÉ

Technique et matériel

Chez le nouveau-né et le prématuré, les veines superficielles sont d'accès difficile, sauf les veines épicrotâniennes. Il existe dans le commerce des aiguilles dites « épicrotâniennes » dont le calibre est adapté à ce type de veine, munies d'ailettes de contention. Le repérage de la veine nécessite parfois un rasage des cheveux ; la turgescence veineuse est obtenue par les cris éventuels de l'enfant, et surtout par la pression du doigt en aval.

Le sens de ponction doit toujours se faire « pointe en bas », c'est-à-dire dirigée vers le cou, pour respecter le sens du courant veineux. La contention est obtenue par un sparadrap cravatant les ailettes qui reposent à plat sur la tête de l'enfant et par un enveloppement par une bande de type Velpeau.

La composition des solutés et leur posologie sont précisées dans le tableau 83.

Tableau 83. — *Perfusion du nouveau-né et du prématuré.*

	POSOLOGIE/24 H	SOLUTÉ	REMARQUES
Liquides	60 à 80 ml/kg à jeun ; augmenter progressivement de 10 ml/kg/j, sans dépasser 150 ml/kg/j	Soluté glucosé à 10 % (perfusion de base) ; 10 à 15 % (si hypoglycémie) ; 5 à 10 % (si hyperglycémie)	Réduire les apports à 50 ml/kg/j en cas d'insuffisance cardiaque, de méningite purulente, d'œdèmes
Sodium	2 mEq/kg	NaCl : préférer la solution molaire à 58 ‰ où 1 ml = 1 mmol	Réduire les apports à 1 mmol/kg/j en cas d'insuffisance cardiaque
Potassium	2 mEq/kg	KCl : préférer la solution molaire à 75 ‰ où 1 ml = 1 mmol	Augmenter les apports en cas de traitement diurétique
Calcium	10 à 30 mg/kg	Gluconate de calcium à 10 % : 1 ml = 8,9 mg Ca^{2+}	Ne pas dépasser une concentration de 10 mg pour 100 ml (risque de calcifications vasculaires)

Surveillance

En plus des précautions propres à l'adulte (voir ci-dessus), doit être effectué un contrôle quotidien de l'ionogramme sanguin, de la glycémie et de la calcémie.

PERGOLIDE

Liste I.

Agoniste dopaminergique ergoté. Spécialité : Célanse, en comprimés à 0,05, 0,25 et 1 mg.

Indication

Maladie de Parkinson.

Posologie

1 à 3 mg par jour en 3 prises, avec une titration progressive, seul ou en association à la lévodopa.

Contre-indications

Grossesse et allaitement, valvulopathies cardiaques, fibroses, association aux dérivés ergotés et aux vasoconstricteurs.

Effets indésirables

Nausées, hypotension orthostatique, fibroses des séreuses, valvulopathies cardiaques, hallucinations visuelles et états confusionnels, somnolence diurne excessive, dyskinésies, jeu pathologique.

PERMANGANATE DE POTASSIUM

Liste II.

KMnO₄. Solution dans l'eau à garder en flacons bouchés à l'émeri.

Indications

Dermites infectieuses, impétigo, dyshidrose (excellent antiseptique).

Posologie

En solution au 1/10 000^e, en bains ou lavages.

PHÉNICOLÉS

Liste I.

Famille d'antibiotiques dont la seule molécule encore disponible est le thiamphénicol (le chloramphénicol n'est plus disponible en raison de sa toxicité hématologique rare, mais gravissime et de l'existence d'autres produits actifs en cas de fièvre typhoïde et de méningite). Spécialité : Thiothiophénicol, en comprimés à 250 mg et en soluté injectable à 750 mg.

1. Pharmacocinétique : bonne absorption digestive ; très bonne diffusion tissulaire, notamment dans le LCR ; inactivation hépatique du chloramphénicol, élimination urinaire pour le thiamphénicol.

2. Spectre d'activité : antibiotiques bactériostatiques à large spectre sur streptocoque, méningocoque, gonocoque, *Listeria*, *Salmonella*, *Haemophilus*, *Brucella*, *Rickettsia*.

Indications

Utilisé en cas de nécessité absolue dans les infections où d'autres produits potentiellement moins dangereux sont inutilisables, notamment dans les fièvres typhoïde et paratyphoïde et dans les méningites à *Haemophilus*.

Posologie

Adultes : 1,5 g à 3 g/j. Enfants : 30 à 100 mg/kg/j. Dans les fièvres typhoïde et paratyphoïde, il est prudent de commencer par des doses faibles.

Effets indésirables

Toxicité médullaire avec risque d'aplasie médullaire souvent mortelle. Syndrome gris (par toxicité hépatique) en cas de prescription chez un nourrisson de moins de 3 mois. Névrite optique.

PHÉNOBARBITAL

Liste II.

Syn : phényléthylmalonylurée. Barbiturique anticonvulsivant. Spécialités : Gardénal, comprimés de 10, 50 et 100 mg et ampoules injectables à 40 et 200 mg ;

Alepsal, comprimés à 15, 50, 100 et 150 mg ; Kaneuron, solution buvable à 1 mg/goutte. Dose maximale : 0,30 à 0,60 g.

Indications

Épilepsie sous toutes ses formes, sauf en cas de petit mal (peut y être associé à un anticomitial spécifique).

Posologie

Dans l'épilepsie, chercher par tâtonnements la dose empêchant toute crise : en moyenne, 200 à 300 mg/j chez l'adulte, 10 mg par année d'âge chez l'enfant. On peut parfois baisser secondairement à des doses d'entretien de 50 à 100 mg/j. Le traitement doit être continué indéfiniment, la cessation brusque du médicament pouvant amener l'apparition d'accès.

Voir Taux thérapeutiques sanguins des médicaments, p. 373, Principaux médicaments utilisés chez le nouveau-né, p. 398, et Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

Contre-indication

Porphyries, insuffisance respiratoire sévère.

Effets indésirables

Éruptions (scarlatiniformes, morbilliformes et surtout rubéoliformes, avec fièvre, mais sans énanthème), accidents nerveux (céphalées, vertiges, troubles psychiques), myalgies ou arthralgies.

Attention ! Le phénobarbital est un inducteur des enzymes microsomiales hépatiques et, à ce titre, peut modifier la cinétique pharmacologique de nombreux médicaments parmi lesquels les antivitaminiques K (voir p. 68), les hormones ou leurs dérivés de synthèse, etc.

Intoxication

Voir intoxication par les barbituriques (tableau 191, p. 1269).

PHÉNOLPHTALÉINE

Liste II.

3,3-bis(4-hydroxyphényl)-1-(3H)-monobenzofuranone. Purgatif à base de diphénylméthane.

Indication

Laxatif irritant et d'action irrégulière, à *éviter*.

Effets indésirables

Tachycardie, dyspnée, éruptions cutanées.

Attention ! La phénolphtaléine entre dans la composition de nombreux produits à usage purgatif et son utilisation est souvent ignorée ou niée dans le cas d'une pathomimie. La présence du produit dans les selles peut se déceler par alcalinisation par la soude (la phénolphtaléine vire de l'incolore au rouge au-dessus de pH 8).

PHÉNYLBUTAZONE

Liste I.

Anti-inflammatoire non stéroïdien puissant, particulièrement efficace dans les inflammations aiguës et la spondylarthrite ankylosante. Spécialité : Butazolidine, en comprimés à 100 mg et en suppositoires à 250 mg.

Indications

Limitées chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans aux indications suivantes :

1. Traitement de courte durée (moins de 7 jours) des poussées aiguës de rhumatismes abarticulaires (tendinite, bursite, périarthrite), d'arthrites microcristallines et de radiculalgies sévères.

2. Traitement symptomatique au long cours de rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment spondylarthrite ankylosante, syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique.

Posologie

250 à 600 mg/jour.

Effets indésirables

Éruption cutanée, diarrhée, épigastralgies, ulcère gastro-duodéal, hémorragie digestive, œdème de Quincke, aplasie médullaire, cytolysé hépatique.

Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384, et Médicaments et allaitement, p. 396, Anti-inflammatoires non stéroïdiens, p. 57.

PHÉNYTOÏNE

Liste II.

Syn : diphénylhydantoïne. Antiépileptique et anti-arythmique Spécialités : Di-Hydan, en comprimés à 100 mg ; Dilantin, en solution injectable à 250 mg/5 ml. La fosphénytoïne (Prodilantin, solution injectable à 75 mg/ml) a une équivalence de doses avec la phénytoïne de 1,5 pour 1 (par exemple, 75 mg de fosphénytoïne équivaut à 50 mg de phénytoïne).

Indications et posologie

1. État de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant, en monothérapie ou en association ; prévention des crises d'épilepsie de la phase aiguë après intervention neurochirurgicale ou chez des traumatisés crâniens graves quand l'administration orale de la phénytoïne est impossible :

a) dose de charge (voie intraveineuse) : 18 mg/kg chez l'adulte, 10 à 15 mg/kg chez l'enfant, 8 à 12 mg/kg chez le nouveau-né, 10 à 15 mg/kg chez le sujet âgé ;

b) débit de perfusion : 1 mg/kg/min, sans dépasser 50 mg/min (chez l'adulte et chez l'enfant), 25 mg/min (chez le sujet âgé). En cas d'inefficacité, cette dose de charge peut être suivie par une ou plusieurs doses de 5 mg/kg, sans dépasser 30 mg/kg/24 h et sous contrôle des taux plasmatiques ;

c) dose d'entretien tant que l'administration orale est impossible : 7 à 10 mg/kg/24 h (adulte) ; 3 à 5 mg/kg/24 h (nouveau-né).

2. Grand mal et épilepsie de Bravais-Jackson : 200 à 400 mg/j chez l'adulte, en plusieurs prises ; 50 à 300 mg chez l'enfant. N'est pas indiqué dans le petit mal (absences et crises myocloniques).

3. Névralgie faciale : 400 à 600 mg/j per os.

4. Troubles du rythme cardiaque. Tachycardies supraventriculaires et arythmies ventriculaires d'origine digitalique. La phénytoïne est le médicament spécifique des arythmies digitaliques où son activité est presque un test diagnostique. De fortes doses sont nécessaires par voie IV (Dilantin) : 200 à 1 000 mg, sans dépasser 50 mg/min.

Précautions d'emploi

1. L'administration veineuse doit se faire sous contrôle permanent tensionnel et électrocardioscopique (risque de bradycardie et d'hypotension : ralentir le débit de perfusion). Surveillance des taux sériques en cas de traitement intraveineux prolongé ou de poursuite par voie orale.

2. La phénytoïne peut être associée aux barbituriques et aux benzodiazépines sans inconvénient. En cas de substitution à un barbiturique, établir une transition progressive entre les deux médicaments. Ne jamais cesser brusquement le traitement par la phénytoïne, l'action anti-épileptique devenant nulle en 48 heures.

3. Par voie orale, nombreuses interactions médicamenteuses parmi lesquelles saquinavir, acide valproïque, amiodarone, antidépresseurs imipraminiques, antivitaminiques K, anticonceptionnels oraux, carbamazépine, ciclosporine, cimétidine, corticoïdes, fluoxétine, fluvoxamine, furosémide, hormones thyroïdiennes, hydroquinidine et quinidine, phénobarbital, primidone, rifampicine, tacrolimus, théophylline (liste non limitative).

Voir Taux thérapeutiques sanguins des médicaments, p. 373, et Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

Effets indésirables

Collapsus cardiovasculaire, risque d'arrêt cardiaque, et/ou de dépression du système nerveux central (voie injectable). Troubles nerveux (diplopie, ataxie), troubles cutanés (érythèmes fébriles, syndromes pseudo-lupus érythémateux disséminé), troubles hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie, anémie mégalo-blastique), troubles digestifs (nausées), hépatite cholestatique, hypertrophie gingivale, lymphadénopathie angio-immunoblastique.

PHOSPHONATE DE SODIUM

Liste I.

Syn : Foscarnet. Antiviral. Inhibe la transcriptase inverse des rétrovirus en particulier VIH et l'ADN polymérase des virus Herpès (HSV1-2, cytomégalovirus). Spécialité : Foscavir, en flacons concentrés à 6 g/250 ml.

Indications

Infections sévères à cytomégalovirus chez les sujets en état de déficit immunitaire : infection VIH ou après transplantation d'organe ou de moelle osseuse.

Posologie

180 mg/kg/j, en 2 ou 3 perfusions d'1 heure. Dans la rétinite à CMV, dès cicatrisation, traitement d'entretien par 90 mg/kg/j en perfusion IV de 1 heure. Réduire les doses en cas d'insuffisance rénale (voir tableau 96, p. 385).

Effets secondaires

Toxicité rénale, hypercalcémie, toxicité hématologique faible.

PHOSPHORE RADIO-ACTIF

Isotope radioactif du phosphore (^{32}P), émetteur bêta pur (0,694 MeV).

Indication

Radiothérapie métabolique dans la maladie de Vaquez.

Posologie

0,5 à 1 mCi par 10 kg de poids corporel ; ne doit être prescrit qu'après normalisation de l'hématocrite par saignées. Répéter les cures si nécessaire (en moyenne tous les 6 à 18 mois).

Effets indésirables

Risque leucémogène au long cours (5 ans en moyenne). Réserver ce traitement aux sujets très âgés ou aux cas non équilibrables par d'autres moyens.

PHOTOTHÉRAPIE

Syn : luxthérapie. Procédé thérapeutique utilisant le rayonnement solaire (ou une partie, comme les rayons ultra-violet ou UV), seul ou en association avec une substance photosensibilisante. On différencie cinq types de photothérapie.

I. PUVATHÉRAPIE

Acronyme pour Psoralène Ultra-Violet A Thérapie. Associe un psoralène, le 8-méthoxypsoralène (Méladinine), à un rayonnement UVA.

Technique

Le psoralène peut être utilisé par voie orale (à la dose de 0,6 mg/kg) ou par voie locale (immersion totale en bains ou badigeons). Très utilisée par voie orale, la Méladinine est ingérée 2 heures avant l'exposition du revêtement cutané en cabine UV, en protégeant les yeux et les organes génitaux. La dose délivrée progressivement croissante dépend du phototype. Le rythme est en général de 3 fois par semaine.

Indications

Psoriasis vulgaire, mycosis fongique aux stades précoces, avec possibilité d'associer de l'acitrétine par voie orale pour épargner les doses UVA.

Autres indications : dermatite atopique, photodermatoses, lichen, vitiligo, granulome annulaire.

Effets indésirables

1. Précoces : troubles gastro-intestinaux liés à la méladinine, prurit, douleurs profondes, réactions phototoxiques ou de photosensibilisation.

2. Tardifs : vieillissement prématuré de la peau, cataracte, modifications pigmentaires, surtout cancers de la peau principalement carcinomes épidermoïdes et aussi mélanomes, qui sont dépendants de la dose cumulative (ne pas dépasser 1 500 J).

II. PHOTOTHÉRAPIE UVB

On distingue en fonction de la longueur d'onde utilisée la photothérapie conventionnelle utilisant des lampes UVB à large spectre de 290 à 320 nm et la photothérapie UVB à spectre étroit (ou TL01) utilisant des lampes émettant autour de 313 nm.

Indications

Les mêmes que la PUVathérapie.

Effets indésirables

Sensiblement les mêmes qu'avec la PUVA. Cependant, le risque carcinogène semble moins important.

III. PHOTOCHIMIOTHÉRAPIE EXTRACORPORELLE

Ce procédé associe en trois temps successifs une leucaphérèse, une PUVathérapie de la collection de cellules mononucléées et une autotransfusion de cette dernière. Nécessite un bon abord veineux.

Indications

Lymphomes cutanés T érythrodermiques, de type syndrome de Sézary. Réactions de greffon contre l'hôte aiguës et chroniques cutanées (lichénoïdes et sclérodermiformes). Traitement des rejets de greffe d'organe. Maladie de Crohn.

Effets indésirables

Aucun effet secondaire décrit.

IV. PHOTOTHÉRAPIE DYNAMIQUE

Associe une substance photosensible (aminolévulinate de méthyle chlorhydrate ou Metvixia crème, à appliquer 3 heures avant l'irradiation) et une source de rayonnement polychromatique ou des lasers, dans un but de destruction cellulaire.

Indications

Traitement curatif des carcinomes basocellulaires superficiels, de la maladie de Bowen et des kératoses actiniques.

Effets indésirables

Sensation de piquûre voire douleurs, nécessitant l'interruption du traitement, érythèmes, bulles, modifications pigmentaires.

V. PHOTOTHÉRAPIE ANTIDÉPRESSIVE

Utilisée dans le traitement de la dépression saisonnière. Elle repose sur l'exposition lumineuse avec une thérapie de départ de 5 000 lux/h, avant 8 heures, puis exposition pendant une semaine à une luminosité de 10 000 lux pendant 30 minutes ou 5 000 lux pendant 1 heure.

PILOCARPINE

Liste I.

Alcaloïde principal du *Pilocarpus jaborandi* et voisins. Parasympathomimétique imparfait. Base soluble dans l'huile ; on utilise le nitrate soluble dans l'eau. Il n'est plus utilisé que comme myotique antiglaucomeux (voir Collyres et pommades ophtalmologiques, p. 104) et comme sialagogue (voir p. 318).

PIPÉRAZINE

Antihelminthique utilisé sous forme de sel. Spécialité : Vermifuge Sorin (pipérazine hydrate), sirop à 10 %.

Indications

Ascaridiose. Oxyurose.

Posologie

Dans l'oxyurose : 50 mg/kg/j en 2 prises quotidiennes pendant 2 jours consécutifs, soit 4 cuillères mesure/jour ; répéter la cure 10 à 15 jours plus tard ; ne pas omettre les soins d'hygiène habituels.

Contre-indications

Insuffisance rénale, comitialité.

Effets indésirables

Crampes, crises convulsives, diarrhée, troubles visuels.

PIPOBROMAN

Liste I.

1,4-bis(bromo-3-propionyl)-pipérazine. Dérivé de la pipérazine à action cytolytique. Spécialité : Vercyte, en comprimés à 25 mg.

Indication

Maladie de Vaquez.

Posologie

Traitement d'attaque : 1 mg/kg/j, sous surveillance hématologique bihebdomadaire.

Traitement d'entretien : 0,25 à 0,40 mg/kg/j, sous surveillance hématologique bimensuelle, puis mensuelle.

Effets secondaires

Hypoplasie médullaire (interrompre le traitement au-dessous de 3 000 leucocytes et de 150 000 plaquettes/mm³), anémie hémolytique, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, rashes.

Contre-indications

Ne pas utiliser ce médicament au cours de la grossesse et au-dessous de 15 ans.

PIRACÉTAM

Liste II.

Psychostimulant. Spécialités : Nootropyl et nombreux génériques, en comprimés à 800 mg, gélules à 400 mg et solution buvable à 20 %.

Indications et posologie

1. Myoclonies post-anoxiques (syndrome de Lance et Adams) : 6 à 8 g/jour, en augmentant par paliers de 3 g/jour tous les 3 jours jusqu'à obtention d'un effet symptomatique. Dose maximale : 24 g/jour (adultes).

2. Dyslexie : 50 mg/kg/j en 3 prises.

Effets indésirables

Agitation, insomnie, troubles digestifs, urticaire.

PIRIBÉDIL

Liste II.

Agoniste dopaminergique. Spécialité : Trivastal, en comprimés à 20 et à 50 mg.

Indication et posologie

Maladie de Parkinson : 50 à 250 mg/jour.

Contre-indications

Grossesse et allaitement.

Effets indésirables

Nausées, hypotension orthostatique, somnolence diurne excessive, dyskinésies, hallucinations, jeu pathologique.

PLAQUETTES SANGUINES

Produit sanguin labile (conservation maximale de 5 jours à 22° C en agitation permanente). Les plaquettes sont, quel que soit le mode de préparation, toujours

prélevées à partir de donneurs séronégatifs vis-à-vis des virus VIH et des hépatites. Les Centres de transfusion sanguine préparent à des concentrés plaquettaires selon deux modalités :

1. Concentrés de plaquettes « standard » obtenus par la centrifugation du sang total. Le plasma riche en plaquettes provenant d'un don de sang total contient au moins $0,5 \times 10^{11}$ plaquettes sous un volume de 40 à 60 ml. Cette préparation est systématiquement déleucocytée par filtration. On peut réunir plusieurs unités dans un même sac et délivrer sous un faible volume plusieurs unités plaquettaires.

2. Concentrés de plaquettes unitaires d'aphérèse. Les donneurs volontaires, âgés de 18 à 60 ans sont convoqués par l'établissement de transfusion sanguine en fonction des besoins, jusqu'à 5 fois par an au maximum. La concentration minimale est de 2×10^{11} plaquettes par prélèvement. La suspension est déleucocytée. Ce procédé a pour avantage de limiter la stimulation antigénique à un seul phénotype HLA.

Sur demande et en fonction des possibilités, les qualifications suivantes peuvent être demandées : donneurs séronégatifs vis-à-vis du cytomégalovirus, irradiation, déplasmatisation.

Indications

L'utilisation de concentrés plaquettaires est réservée aux états hémorragiques graves par thrombopénie sévère. Leur efficacité est limitée dans le temps à leur durée de vie chez le receveur : normalement 3 à 5 jours ; quelques heures ou minutes en cas d'auto- ou d'allo-immunisation antiplaquettaire ou de consommation intravasculaire.

Posologie

Une transfusion efficace est celle qui permet de remonter, 1 heure après transfusion, le chiffre des plaquettes de $50\,000/\text{mm}^3$. La quantité à transfuser est de l'ordre de 5×10^{10} plaquettes/kg de poids.

Effets indésirables

1. L'inefficacité est le plus souvent liée à une durée de vie brève des plaquettes transfusées : iso-immunisation antiplaquettaire liée aux grossesses ou aux épisodes transfusionnels antérieurs (en général dans le système HLA). Dans le cas du purpura thrombopénique auto-immun, la destruction est liée aux auto-anticorps du receveur et la durée de vie des plaquettes.

2. Des réactions de frissons et de fièvre dans les heures qui suivent la transfusion sont sans gravité, généralement la conséquence d'une allo-immunisation contre les antigènes HLA. Leur fréquence doit diminuer grâce à la déleucocytation systématique.

3. Transmission d'agents infectieux : voir Transfusion sanguine, p. 343.

PLASMA

Le plasma est actuellement issu de prélèvements effectués par aphaérèse chez des donneurs séronégatifs pour les virus VIH et des hépatites. Deux modes de préparation, de coût inégal, sont disponibles :

1. Plasmas « poolés », traités par solvants-détergents de façon à parfaire l'inactivation virale. Depuis 2008, ces plasmas sont aussi traités par le bleu de méthylène et une exposition photonique. Présentés en poches de 200 ml.

2. Plasmas « sécurisés » : provenant d'un seul donneur, dont la négativité persistante des tests sérologiques (HIV et hépatites) a été vérifiée 120 jours après le don. Présentés en poches de 200 à 650 ml.

Après décongélation, les caractéristiques du plasma sont une osmolarité comprise entre 300 à 360 mOsmol/kg, un pH de 7,0 à 7,6, une concentration en fibrinogène $\geq 2\text{ g/l}$, en protéines totales de 50 à 70 g/l, en facteur VIII C $\geq 0,7\text{ UI/ml}$, facteur V $\geq 0,7\text{ UI/ml}$. Il doit avoir un aspect limpide à légèrement trouble. Le plasma

doit être utilisé sans délai, en raison des risques de souillure microbienne. À injecter en perfusion IV.

Indications

Elles sont limitées à quatre indications précises :

1. coagulopathies graves de consommation avec effondrement de tous les facteurs de coagulation ;
2. hémorragies aiguës avec déficit global des facteurs de coagulation ;
3. déficits rares de coagulation pour lesquels la fraction coagulante spécifique n'est pas disponible (en particulier pro-accélélerine) ;
4. traitement par échanges plasmatiques ou perfusions de plasma des micro-angiopathies thrombotiques (syndrome de Moschowitz).

Attention ! Respecter la compatibilité ABO donneur-receveur. En cas d'impossibilité d'appliquer cette mesure, le plasma AB est utilisable quel que soit le groupe du receveur et le plasma A ou B est utilisable pour un receveur O.

Posologie

1. Déficits de protéines de coagulation : habituellement, 20 ml/kg augmentent l'activité plasmatique du facteur de 40 %. Cette dose est répétée en fonction de la durée de vie du facteur plasmatique déficitaire (voir Facteurs de coagulation, p. 152).

2. Microangiopathie thrombotique : 15 ml/kg, en perfusions quotidiennes ou biquotidiennes jusqu'à correction des troubles (correction de la thrombopénie).

Effets indésirables

Réactions allergiques. Hémolyse des hématies du receveur en cas de transfusion d'un plasma non isogroupe en quantités importantes. Accidents de surcharge circulatoire (œdème aigu du poumon) en cas d'administration trop abondante ou d'insuffisance cardiaque. Risque d'hyperphosphatémie en cas de perfusion de volumes importants. Risque infectieux extrêmement faible, voire inexistant, pour les rétrovirus et virus des hépatites B et C. La recherche du parvovirus B19 est effectuée systématiquement sur tous les dons.

Voir aussi Albumine plasmatique humaine, Antithrombine III, Inhibiteur de la C1-estérase, Facteurs de coagulation, Fibrinogène, Immunoglobulines, Plasma (succédanés du).

PLASMA (SUCCÉDANÉS DU)

Solutés macromoléculaires utilisés à la place du plasma dans les états d'hypovolémie aiguë pour restaurer la masse sanguine. N'exposent pas au risque d'hépatite d'inoculation. On dispose en France de solutés de dextran, d'amidons et de gélatines (voir ces mots).

PLASMAPHÉRÈSE

Soustraction de plasma. Peut être réalisée au lit du malade ou du donneur par prélèvement d'un sac de sang total, sédimentation des hématies qui sont réinjectées ; on peut faire ainsi deux cycles pour une soustraction de 600 ml en moyenne, mais une soustraction plus abondante est possible à la condition de tenir compte des pertes en protéines (albumine, facteurs de coagulation) qui doivent alors être compensées (perfusion d'albumine, de plasma). Les séparateurs de cellules uti-

lisés pour les aphérèses cellulaires peuvent être utilisés dans cette indication et permettent une soustraction plus importante et plus rapide (plusieurs volumes plasmatiques en 2 à 3 heures).

Indications

1. Gammopathies monoclonales compliquées de troubles liés à l'hyperviscosité (syndromes hémorragiques, neurologiques) ou à l'existence d'une cryoprécipitation ; les meilleurs résultats sont obtenus pour les macroglobulines (IgM) en raison de la répartition intravasculaire de la protéine et sont appréciables pour les formes à IgA en raison de la polymérisation fréquente de ces molécules.

2. Autres indications avec des résultats variables : épuration d'auto-anticorps (lupus érythémateux, syndrome de Goodpasture, myasthénie, cytopénies auto-immunes), de complexes immuns circulants, d'anticorps d'allo-immunisation, voire de lipides (hyperlipidémies constitutionnelles).

3. Elle sert également à obtenir des plasmas hyperimmuns à partir de donneurs volontaires ou de sujets convalescents de maladies infectieuses (cytomégalovirus, varicelle...).

Voir Immunoglobulines.

PLATINE (DÉRIVÉS DU)

Liste I.

Groupe de molécules comportant un atome de platine, dotées d'action antitumorale, probablement par inhibition de la synthèse de l'ADN. Parmi les nombreux dérivés, le cisplatine (formes injectables par voie veineuse de 10, 25 et 50 et 100 mg), le carboplatine (ampoules injectables IV à 50, 150, 450 et 600 mg), l'oxaliplatine (ampoules injectables IV à 50, 100, 150 et 200 mg) sont actuellement commercialisés sous forme de génériques.

Indications

Chimiothérapie des tumeurs germinales (ovaires, testicules), placentaires, vésicales et utérines, et épidermoïdes (ORL, bronchiques, œsophagiennes), des lymphomes non hodgkiniens, seuls ou en association.

Posologie

50 à 120 mg/m² (cisplatine), 85 mg/m² (oxaliplatine) ou 400 mg/m² (carboplatine) en perfusion lente de 30 minutes, en injection unique ou fractionnée sur plusieurs jours, toutes les trois semaines. Une hydratation abondante doit assurer une diurèse de 200 ml/h. Le rythme d'administration est fonction de la tolérance hématologique.

Incidents

Toxicité auditive, rénale (surtout cisplatine), neurologique (surtout oxaliplatine), hématologique (surtout carboplatine). Troubles digestifs, vomissements.

POLYPEPTIDIQUES

Liste I.

Famille d'antibiotiques également dénommés polymyxines.

1. La majorité ne sont utilisables que par voie locale en raison de leur toxicité : la bacitracine, non absorbée per os, est présentée sous forme de collyre et collutoire et utilisée dans les infections oculaires et buccopharyngées.

2. Seule forme parentérale utilisable, la colistine. Spécialité : Colimycine, en flacons injectables de 0,5 et 1 million d'unités. Cet antibiotique n'est actuellement plus guère utilisé, supplanté par des aminosides, des céphalosporines de 3^e génération et les quinolones.

Indications

Septicémies à germes Gram négatif, à l'exception du *Proteus*.

Posologie

50 000 UI/kg/j, à adapter selon la fonction rénale.

Effets indésirables

Toxicité rénale et neurologique (VIII^e paire crânienne).

POLYSILANE

Syn : diméticone, méthylpolysiloxane. Polymère du diméthylsiloxane, utilisé comme pansement gastrique (gel de Polysane).

Indications

Gastralgies. Le polysilane diminue l'absorption intestinale des phosphates et peut être utilisé comme normophosphorémiant, par exemple au cours de l'insuffisance rénale chronique.

POLYSTYRÈNE (SULFONATE DE SODIUM)

Liste II.

Résine cationique chargée de sodium, capable d'échanger dans le tube digestif son sodium contre du potassium des liquides intestinaux ; les ions K⁺ ainsi fixés sur la résine sont éliminés avec les selles. Se présente sous forme d'une poudre brunâtre à diluer dans de l'eau. Spécialité : Kayexalate, en flacons de 450 g (15 g/cuillère-mesure). Teneur en sodium 4,2 nmol/g.

Indication

Hyperkaliémie.

Posologie

20 à 60 g/j par voie buccale ou par sonde gastrique, à administrer en 4 fois, dilués dans de l'eau à raison de 50 ml pour 10 g. Y associer du sorbitol pour provoquer une diarrhée.

Peut être administré également en lavement : 4 lavements/j de 40 g chacun, dilués dans 200 ml d'eau, à faire garder pendant plusieurs heures.

Incidents

Constipation. Nausées. Surveiller la kaliémie.

POLYVINYLPYRROLIDONE IODÉE

Syn : Povidone iodée. Antiseptique à usage externe. Spécialité : Bétadine, en solution dermique à 4, 5 et 10 %, gynécologique, pommade, pansement humide, bain de bouche, ovules à 250 mg, solution vaginale, et pour irrigation oculaire.

Effets indésirables

Surcharge iodée (thyroïdienne).

PONCTION D'ASCITE

Technique

1. Lors d'un geste à visée exploratrice, la ponction est réalisée à mi-distance entre l'épine iliaque antéro-supérieure gauche et l'ombilic, à l'aide d'une seringue et d'une aiguille à biseau court, de 60 mm × 8/10 de mm par exemple.

2. Lors d'un geste à visée évacuatrice, il faut utiliser une aiguille de bon diamètre. Une tubulure du type matériel de perfusion, amorcée préalablement au besoin avec de l'eau stérile, est branchée sur le cathéter laissé en place et reliée à un bocal placé plus bas. Le drainage se fera par déclivité. Après la ponction, l'orifice est obstrué avec un pansement et un grand bandage de corps compressif est mis en place. Il ne faut pas s'inquiéter si le liquide filtre encore pendant quelques heures.

Accidents

Rarissimes. Blessure de l'artère épigastrique, hémorragies digestives.

PONCTION DE FONTANELLE

Syn : ponction sous-durale. Permet le recueil et l'étude du LCR de l'espace sous-dural et la réévacuation des épanchements sous-duraux chez le nouveau-né et le nourrisson.

Technique

Le crâne est préalablement rasé et désinfecté. Une aiguille à biseau court de 10/10 est enfoncée perpendiculairement au plan cutané à l'angle latéral de la fontanelle bregmatique. L'espace sous-dural est atteint avec un ressaut caractéristique après quelques millimètres.

En cas d'hématome sous-dural, le liquide est xanthochromique ou franchement hématique, mais incoagulable. Évacuer lentement au maximum 20 ml. Laisser l'enfant en position assise pendant 1 ou 2 heures.

PONCTION LOMBAIRE

Syn : rachicentèse.

Technique

Malade assis, les jambes pendantes, ou, si l'on veut prendre la pression du liquide, couché sur le côté. Faire bomber le dos en rapprochant le plus possible le menton des genoux. Repérer d'un trait de teinture d'iode les crêtes iliaques et piquer à cette hauteur, juste sur la ligne médiane, entre deux apophyses épineuses. Bien veiller, en enfonçant l'aiguille, à ce que celle-ci reste rigoureusement perpendiculaire à l'ensemble de la paroi lombaire ; incliner cependant, au besoin, très légèrement la pointe de l'aiguille vers le haut. Après 6 à 8 cm, on a la sensation de vaincre une légère résistance ligamentaire. Retirer alors le mandrin, prendre éventuellement la pression, en adaptant l'embout du manomètre de Claude, puis recueillir quelques millilitres de liquide pour examen. Voir p. 1547.

Après la ponction, laisser le sujet couché *sur le ventre*, tête basse, pendant 1 heure.

Incidents

Piqûre vasculaire : ne pas persévérer, retirer l'aiguille et ponctionner un étage au dessus. Céphalée post-ponction : prévenue par l'utilisation d'aiguilles de petit calibre (25 G) qui nécessitent un introducteur pour le franchissement de la peau en raison de leur flexibilité. Une anesthésie cutanée locale est souhaitable. La ponction réalisée sur le malade couché a l'avantage de prévenir toute syncope vagale.

Contre-indications

Tumeurs cérébrales et autres lésions expansives intracrâniennes, surtout s'il existe une hypertension intracrânienne : *en cas de doute faire un scanner avant*. La soustraction liquidienne expose en effet au risque d'engagement cérébral (hernie temporale, hernie des amygdales cérébelleuses). En cas d'accident de ce type, laisser le malade tête basse et lui administrer des solutés hypertoniques (soluté glucosé hypertonique ou mannitol) et le transférer le plus rapidement possible en milieu neurochirurgical.

PONCTION DU PÉRICARDE

Exploratrice ou évacuatrice en cas de tamponnade. À pratiquer si possible sous contrôle échocardiographique. On lui préfère, toutes les fois que possible, l'évacuation chirurgicale qui permet de pratiquer une biopsie.

Technique

Le matériel comprend un kit de ponction péricardique ou une aiguille à ponction lombaire, reliée à une seringue de 20 ou 50 ml. La ponction est réalisée sous anesthésie locale dans des conditions d'asepsie rigoureuse.

Plusieurs voies d'abord sont possibles :

a) soit piquer au 5^e espace intercostal gauche, à 3 travers de doigt du rebord sternal, en rasant le bord supérieur de la 6^e côte gauche et en se dirigeant un peu en dedans ;

b) soit piquer par voie rétro-xiphoïdienne en se dirigeant un peu vers le haut.

Dans les deux cas, il convient d'avancer prudemment en aspirant jusqu'à l'écoulement du liquide. Si le liquide est hémorragique, il faut vérifier qu'il ne coagule pas. En cas d'évacuation, un fin cathéter peut être laissé en place.

Dans les suites, une surveillance scopique de 24 heures est mise en place.

Accidents

En cas de piqûre du ventricule droit, le sang coagule rapidement : retirer lentement l'aiguille ; surveillance en réanimation ou en unité de soins intensifs.

PONCTION PLEURALE

Syn : thoracentèse.

Techniques

1. Ponction exploratrice. Réaliser la ponction au bord supérieur d'une côte, en pleine matité, à l'aide d'une aiguille à biseau court, montée sur une seringue bien étanche ; enfoncer l'aiguille en aspirant, « le vide à la main ».

2. Ponction évacuatrice. Adapter une tubulure de perfusion mise au bocal, l'ensemble formant un siphon dont l'amorçage se fait spontanément grâce à la pression du liquide.

PONCTION SOUS-OCCIPITALE

Indications

Préconisée comme succédané de la ponction lombaire, elle aurait l'avantage de permettre un prélèvement « ambulatoire » de LCR, le malade pouvant vaquer à ses occupations immédiatement après la ponction. Toutefois, les accidents auxquels elle a donné lieu, si rares soient-ils, doivent en faire rejeter l'emploi comme méthode générale.

Elle reste indispensable dans certaines méningites cloisonnées, dans l'exploration radiologique des tumeurs de la moelle, etc.

Technique

Utiliser une aiguille de 80 mm × 10/10 de mm, à biseau demi-long, avec un mandrin filiforme laissant sourdre le liquide dès qu'on a pénétré dans la grande citerne.

Dans la technique la plus simple, on fait allonger le sujet en décubitus ventral sur une table, les épaules dépassant le bord et la tête hyperfléchie (menton contre poitrine) bien fixée, par exemple, par les genoux du médecin, assis sur un tabouret haut. S'assurer que la position est parfaitement symétrique et enfoncer l'aiguille sur la ligne médiane, à mi-distance de la protubérance occipitale à l'apophyse épineuse de l'axis (c'est-à-dire à peu près au niveau d'une ligne unissant les sommets des mastoïdes). Maintenir l'aiguille strictement perpendiculaire à la peau. Enfoncer très lentement jusqu'à ce qu'on sente la résistance légère de la membrane occipito-atloïdienne épaisse de 4 mm environ, que l'on traverse encore plus lentement, pour s'arrêter aussitôt après (trajet total 3 à 7 cm). Il est parfois nécessaire d'aspirer pour recueillir le liquide car celui-ci est souvent peu tendu ; il paraît donc recommandable, dès que l'on sent la résistance de la membrane occipito-atloïdienne, de remplacer le mandrin par une seringue montée et de faire progresser ensuite l'aiguille en aspirant.

On peut également pratiquer la ponction en position assise ou en position de « pré-culbute », ou bien encore de décubitus latéral.

PONCTION VENTRICULAIRE

Indications

La ponction des ventricules cérébraux est surtout indiquée chez le nourrisson dans les méningites cloisonnées (pyocéphalie).

Technique

Chez le nourrisson, enfoncer une aiguille dans l'angle externe du losange de la fontanelle, à 2 cm de la ligne médiane, et la diriger obliquement en direction de l'oreille du côté opposé. Après 2 à 4 cm de parcours, on peut retirer le LCR ou le pus.

Chez l'adulte, la ponction ventriculaire implique une trépanation de la boîte crânienne, c'est donc un acte neurochirurgical.

PONTAGE AORTO-CORONAIRE

La chirurgie de pontage coronaire a pour but de revasculariser le myocarde en aval des lésions sténosantes et obstructives athéromateuses.

La mortalité opératoire est faible en dehors de l'urgence et des grandes dysfonctions ventriculaires. L'infarctus du myocarde est la complication la plus fréquente (3 à 5 %), survenant en territoire non revascularisé.

Les résultats à distance sur l'ischémie, douloureuse ou non, sont très favorables à condition d'un contrôle des facteurs de risque et de la poursuite d'un traitement anti-agrégant. L'amélioration de la fonction ventriculaire systolique dans les territoires akinétiques dépend de l'existence ou non d'une viabilité myocardique. L'allongement de la survie n'a été démontré que chez les patients tritronculaires avec dysfonction ventriculaire.

Technique

L'intervention est faite sous circulation extracorporelle avec protection myocardique utilisant différents modes de cardioplégie. Elle utilise préférentiellement les artères mammaires internes dont la perméabilité est excellente au long cours (90 % à 10 ans) ; les greffons veineux saphènes présentent une perméabilité à moyen et long terme moins bonne (25 à 30 % d'occlusion à 2 ans et 35 à 40 % de sténose à 7 ans). L'extrémité proximale du (ou des) greffon(s) veineux est implantée sur l'aorte. Dans le but d'obtenir une revascularisation complète, un maximum d'anastomoses coronaires est réalisé avec le même greffon : des montages parfois complexes des greffons artériels entre eux sont parfois nécessaires pour palier la longueur insuffisante de l'artère mammaire interne droite.

Indications

Angor stable et syndromes coronaires aigus lorsque l'angioplastie coronaire percutanée n'est pas réalisable (thrombose coronaire ancienne) ou comporte un risque élevé de thrombose de stent (artères de petit calibre, lésions distales, mauvaise compliance thérapeutique).

POSACONAZOLE

Liste I.

Antifongique triazolé agissant au niveau de la synthèse de l'ergostérol comme tous les médicaments de ce groupe. Absorption lente avec un pic plasmatique atteint en 5 heures. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 98 %) entraînant une large distribution dans les tissus. Métabolisé par l'enzyme UDP-glucuronosyltransférase et non par le CYP450. Sa demi-vie est de 35 heures. La pharmacocinétique est indépendante de l'âge, du sexe, de la fonction rénale et de l'insuffisance hépatique modérée. Spécialité : Noxafil, en suspension buvable à 40 mg/ml.

Réservé à l'usage hospitalier.

Indications

Infections fongiques invasives réfractaires (aspergillose invasive, fusarioses, chromoblastomycose et mycétomes, coccidioïdomycose). Traitement prophylactique en oncohématologie. Candidoses oropharyngées.

Posologie

800 mg, en 2 prises séparées de 12 heures, avec un repas riche en graisse ou supplément nutritionnel liquide.

Interactions médicamenteuses

Quelques interactions avec les inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques et les immunosuppresseurs.

POTASSIUM (SELS DE)

On peut utiliser divers sels : chlorure, citrate, nitrate, gluconate, propionate, carbonate, glucoheptonate, soit par voie buccale, soit par voie IV.

1. Voie buccale : il existe de nombreuses spécialités de sels de potassium ingérables. En raison des risques d'ulcère du grêle après ingestion de comprimés entériques de chlorure de potassium, il est recommandé de prescrire les sels de potassium en sirop ou en comprimés effervescents. Un apport potassique important est possible par des mesures diététiques simples : les fruits (bananes en particulier) et les fruits secs apportent des quantités importantes de potassium, sous une forme plus agréable et moins onéreuse. À titre d'exemple, une banane de 150 g contient environ 15 mmol de potassium et 100 g d'abricots secs apportent 40 mmol de potassium (voir Table de composition des aliments, pp. 412 et suivantes).

2. Voie intraveineuse : on peut recourir à des solutions de chlorure de potassium. *Attention !* Elles ne doivent jamais être injectées directement dans la veine ou dans la tubulure d'une perfusion et doivent toujours être diluées dans des solutés isotoniques de glucose ou de NaCl.

Indications

Hypokaliémies (diarrhées, vomissements, aspiration gastrique, maladie des laxatifs, traitements corticoïdes, traitement par les salidiurétiques, coma diabétique, paralysie périodique familiale...).

Posologie

1 g de chlorure de potassium apporte 13 mmol de l'ion K^+ .

Contre-indications

Insuffisance rénale sévère ou anurique, traitement par diurétiques épargneurs de potassium, voir p. 134.

Effets indésirables

Risque cardiotoxique : voir Hyperkaliémie, p. 883.

PRALIDOXIME

Méthylsulfate d'hydroxy-iminométhyl-2-méthyl-1-pyridinium. Réactivateur de la cholinestérase, utilisé principalement comme antidote des intoxications par les organophosphorés. Spécialité : Contrathion, en préparations injectables à 200 mg.

Indications

Intoxication organophosphorée, surdosage en anticholinestérasiques au cours de la myasthénie.

Posologie

1. Intoxication organophosphorée chez l'adulte : dose de charge de 2 g administrée en 1 heure, suivie de la perfusion continue de 1 g/h pendant 48 heures. Associer de l'atropine.

2. Surdosage en anticholinestérasiques : 20 à 40 mg/kg, puis 5 mg/kg toutes les 5 minutes.

Réduire ces doses en cas d'insuffisance rénale.

PRAMIPEXOLE

Liste I.

Agoniste dopaminergique. Spécialité : Sifrol, comprimés à 0,18 et à 0,7 mg de pramipexole-base (représentant respectivement 0,25 et 1 mg de dichlorhydrate de pramipexole ou forme salifiée).

Indications et posologie

1. Maladie de Parkinson : de 0,264 à 3,3 mg/j (0,375 à 4,5 sous forme sel).
2. Syndrome des jambes sans repos : de 0,08 à 0,54 mg/j (0,125 à 0,75 sous forme de sel).

Adaptation nécessaire en cas d'insuffisance rénale, voir tableau 96, p. 385.

Contre-indications

Grossesse et allaitement.

PRAZIQUANTEL

Anthelminthique. Spécialité : Biltricide, en comprimés quadrisécables à 600 mg.

Indications

Bilharzioses à *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium*, *S. intercalatum* et *S. japonicum*, *Taenia saginata* et *T. solium*, *Hymenolepis nana*, *Clonorchis sinensis* (douve hépatique d'Extrême-Orient), les douves du poumon (paragonimoses) et *Fasciolopsis buski* (douve de l'intestin).

Posologie

1. Bilharzioses : 40 mg/kg en 1 ou 2 prises, 1 seul jour ; pour *S. japonicum*, augmenter à 60 mg/kg en 3 prises.
2. Clonorchiose : 75 mg/kg en 3 prises, 1 seul jour réparties sur 24 heures.
3. Taeniasis : 10 mg/kg en une seule prise, 1 seul jour (15 mg/kg dans l'hymenolépiae).
4. Cysticercose : 50 à 75 mg/kg/j pendant 10 à 15 jours, à renouveler 1 mois plus tard ; discuter l'association à une corticothérapie.
5. Distomatose intestinale : 15 mg/kg en une seule prise, 1 jour.
6. Paragonimose : 75 mg/kg/j en 3 prises, pendant 2 à 3 jours.

Contre-indications

Cysticercose oculaire. Ne doit pas, jusqu'à plus amples informations, être prescrit chez la femme enceinte.

Incidents

Quelques nausées, douleurs ou crampes épigastriques.

PRAZOSINE

Liste I.

Alpha-1-bloquant post-synaptique, vasodilatateur, il entraîne une réduction des résistances périphériques et une chute de la pression artérielle. L'effet sur la pression diastolique est net. Chez l'insuffisant cardiaque, la réduction de la précharge et de la post-charge se traduit par une augmentation du débit cardiaque, qui s'atténue cependant au long cours (tachyphylaxie). Spécialités : Minipress, en comprimés à 1 et 5 mg ; Alpress LP, en comprimés à 2,5 et 5 mg.

Indications et posologie

1. Hypertension artérielle, en association. Commencer le traitement par une prise de d'1/2 comprimé de 1 mg le soir pour éviter une hypotension orthostatique brutale. Augmenter progressivement jusqu'à une posologie efficace, de 2 à 20 mg en 2 ou 3 prises. Dans sa forme à libération prolongée, on utilise 1 prise unique quotidienne. Insuffisance cardiaque, posologie de 4 à 20 mg/j.

2. Syndrome de Raynaud, même posologie initiale prudente jusqu'à 4 mg/j.

Effets indésirables

Hypotension artérielle orthostatique à la 1^{re} prise si la posologie est trop élevée.

PRÉGABALINE

Liste I.

Anti-épileptique. Spécialité : Lyrica, en gélules à 25, 50, 75, 100, 150, 200 et 300 mg. Précurseur de la gabapentine (Neurontin) dont il partage les propriétés et les indications avec une efficacité supérieure à dose égale.

Indications

Épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire. Douleurs neuropathiques. Trouble anxieux généralisé.

Posologie

De 150 à 600 mg par jour, en 2 à 3 prises. La titration doit être lente pour éviter les effets indésirables, souvent éphémères mais fréquents en début de traitement.

Adaptation de la posologie à la fonction rénale, l'élimination du produit étant exclusivement urinaire.

Effets indésirables

Somnolence, vertiges, asthénie, prise de poids, rares réactions allergiques, induction enzymatique.

PROBÉNÉCIDE

Liste II.

Effet uricosurique, par inhibition de la réabsorption des urates. Spécialité : Bénémide, en comprimés à 500 mg. Risque de provoquer un accès de goutte au début du traitement qui doit être accompagné de la prescription d'1 mg de colchicine par jour. Les salicylés diminuent l'effet uricosurique du probénécide.

Indications

Traitement de l'hyper-uricémie au cours de la goutte. Indiqué dans la goutte et l'hyper-uricémie symptomatique, en l'absence d'hyper-uraturie.

Posologie

1 comprimé à 500 mg par jour la première semaine, associé à 1 mg de colchicine. Augmentation ensuite à 2 ou 3 comprimés par jour, en fonction de l'uricémie.

Effets indésirables

Céphalées, anorexie, nausées, vomissements, sensations vertigineuses, réactions d'hypersensibilité.

Inhibition de la sécrétion tubulaire du méthotrexate et augmentation de sa toxicité hématologique.

PROBIOTIQUES

Il existe de nombreuses spécialités : Antibiofilus, Bactisubtil, Lactéol, Lyo-Bifidus, Ultra-Levure, Probiolog, etc. Elles contiennent des bactéries ou des levures résistant aux antibiotiques et ne s'implantant pas dans l'intestin. Peu d'entre elles ont fait l'objet d'essais cliniques en double insu.

Préconisées dans la prévention et le traitement des effets secondaires digestifs de l'antibiothérapie chez les sujets à risque, et dans le traitement des diarrhées aiguës. Intérêt croissant dans le traitement des pochites chroniques, plus discuté dans le traitement d'entretien de la rectocolite hémorragique, efficacité non démontrée dans la maladie de Crohn.

Saccharomyces boulardii (Ultra-Levure) a fait l'objet d'études contrôlées dans les indications précédentes et est efficace dans la prévention des rechutes de la colite pseudo-membraneuse. Ces études ont été faites avec des doses élevées.

PROCAÏNE

Liste II.

Syn : novocaïne. Para-amino-benzoyl-diéthylamino-éthanol. Utilisée sous forme de chlorhydrate. Outre son action anesthésique, la procaine possède diverses actions secondaires : ganglioplégique, anticontracturant, etc. Spécialité : Procaine Lavoisier et Procaine Biostablix, en ampoules à 1 et 2 %, de 2 et 5 ml. L'oxybutyprocaine est utilisée comme anesthésique de contact en collyre à 0,4 % (Cébésine, chlorhydrate d'oxybutyprocaine Faure) et en collutoire (Désomédine).

Indications

Anesthésie locale. D'autres anesthésiques locaux moins allergisants lui sont actuellement préférés. Voir Anesthésie locale et locorégionale.

PROCARBAZINE

Liste I.

Dérivé de la méthyl-hydrazine à action cytostatique. Spécialité : Natulan, en gélules à 50 mg.

Indications

Maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens, tumeurs cérébrales et pulmonaires.

Posologie

Traitement d'attaque : doses progressivement croissantes jusqu'à 4 mg/kg/j (doses plus faibles lors des polychimiothérapies).

Traitement d'entretien : 0,5 à 1 mg/kg/j. Nécessité d'une surveillance hématologique stricte. Supprimer toute boisson alcoolisée pendant le traitement.

Effets secondaires

Hypoplasie médullaire, nausées, vomissements, rashes, troubles psychiques, potentialisation des psychotropes, hyperglycémie, érythème intense et autres manifestations rappelant l'effet du disulfirame après absorption de boisson alcoolisée.

Contre-indications

Grossesse, hypoplasie médullaire, insuffisance hépatique ou rénale grave.

PROGESTATIFS

Liste I.

La progestérone est l'hormone du corps jaune qui permet la nidation et induit aussi des effets anti-œstrogéniques (mammaires, utérins et centraux) indispensables à l'équilibre hormonal féminin. Elle n'agit qu'après imprégnation œstrogénique. Ne sont pas mentionnés ici les microprogestatifs contraceptifs, ni les associations œstroprogestatives (voir Contraception, Œstroprogestatifs).

Les progestatifs sont classés en trois grandes catégories : la progestérone naturelle et dérivés (dydrogesterone), les prégnanes et norprégnanes (dérivés synthétiques de la progestérone) et les norstéroïdes (dérivés de la testostérone). Les nombreuses spécialités sont listées dans le tableau 84.

Tableau 84. — Progestérone naturelle et progestatifs.

	DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	POSOLOGIE
Progestérone naturelle et dérivés	Progestérone	Utrogestan	cp 100 et 200 mg	1 à 3 cp/j
		Estima Gé (générique)	caps 100 et 200 mg	1 à 3 cp/j
		Progestérone (générique)	caps 100 et 200 mg	1 à 3 cp/j
		Progestérone-retard Progestogel	amp inj 250 et 500 mg 5 g/dose (percutanée)	1 amp/semaine 1 dose/j
	Dydrogesterone	Duphaston	cp à 10 mg	2 cp/j
	Progestérone/ hydroxyprogestérone	Tocogestan	amp 50 mg/200 mg	1 amp/ semaine
Dérivés synthétiques	Prégnanes : Médroxyprogestérone (acétate)	Gestoral Dépo-Provera Dépo-Prodasona	cp à 10 mg 150 mg/inj 500 mg/inj	1 cp/jour 1 inj/3 mois 2 inj/semaine
	Chlormadinone (acétate)	Lutéran	cp à 2 et 5 mg	1 ou 2 cp/j
	Médrogestone	Colprone	cp à 5 mg	1 cp/jour
	Norprégnanes : Nomégestrol (acétate)	Lutényl	cp à 2,5, 5 mg	1 cp/j
	Promégestone	Surgestone	cp à 0,125, 0,25, 0,5 mg	1 cp/j
Norstéroïdes	Lynestrénol	Orgamétril	cp à 5 mg	1 à 2 cp/j
	Noréthistérone	Noristérat	200 mg/inj	1 inj/3 mois

Indications

Cycles irréguliers, insuffisance lutéale, syndrome prémenstruel, mastopathies, algoménorrhée, ménorragies des hyperplasies endométriales. Le choix du progestatif est fonction de l'âge, de la sévérité des symptômes, de même que la durée de prescription.

1. *Traitement substitutif* du 16^e au 25^e jour du cycle (10 jours).

a) Irrégularités menstruelles post-pubertaires : progestérone (Utrogestan) ou dydrogesterone (Duphaston).

b) Hypofertilité : progestérone (Utrogestan).

c) Insuffisance lutéale (25-40 ans) : dérivés des prégnanes et norprégnanes.

d) Syndrome prémenstruel et ménorragies de la préménopause (> 40 ans) : les norstéroïdes/norprégnanes sont les plus efficaces.

2. *Effet anti-œstrogénique.*

a) Mastopathies bénignes : les norstéroïdes sont les plus efficaces, 10, 16 ou 21 jours/cycle. Par défaut : Lutényl.

b) Endométriose : norstéroïdes d'abord en continu, puis 21 jours/28 ; relais éventuel par prégnanes-norprégnanes.

c) Cancer du sein métastatique hormono-dépendant, cancer de l'endomètre après chirurgie : médroxyprogestérone (Dépo-Prodasone).

3. *Contraception* : voir p. 107.

4. *Ménopause* : administration de manière supplétive en association avec les œstrogènes. L'œstrogène est donné pendant 21 à 25 jours et le progestatif y est associé les 12 ou 14 derniers jours ou en même temps que les œstrogènes si utérus présent ; on utilise de préférence la progestérone naturelle.

5. *Grossesse* : seule la progestérone naturelle est utilisable dans les menaces de fausses couches et d'accouchement prématuré, en raison du risque de malformations que peuvent créer les dérivés pendant la grossesse (Progestérone retard, Tocogestan).

Posologie

Voir tableau 84.

Contre-indications

Grossesse (sauf la progestérone naturelle). Allaitement. Hépatopathies. Maladies thrombo-emboliques.

Incidents

Saignements intercurrents par atrophie endométriale. Effet anabolisant avec prise de poids, acné, augmentation de la pilosité. Ictère cholestatique.

PROGUANIL

Antipaludique du groupe des antifoliniques. Spécialité : Paludrine, en comprimés à 100 mg.

Indication

1. Traitement prophylactique du paludisme, toujours en association à autre antipaludique (associé à la chloroquine : Savarine).

2. En association avec l'atovaquone (Malarone) pour le traitement curatif.

Posologie

100 mg/j ou 4 mg/kg/j.

Effets secondaires

Ulcérations buccales.

PROPAFÉNONE

Liste I.

Anti-arythmique de la classe 1c efficace aux niveaux supra-ventriculaire et ventriculaire. Allonge franchement les temps de conduction atriale, nodale et ventriculaire. Possède un effet inotrope négatif. La demi-vie plasmatique est de 4 heures. Spécialité : Rythmol, en comprimés à 300 mg.

Indications

Prévention des récidives d'arythmies documentées : fibrillation auriculaire, rythme réciproque en particulier du syndrome de Wolff-Parkinson-White, tachycardie ventriculaire.

Posologie

2 à 3 comprimés/j. Un enregistrement de l'électrocardiogramme est systématique dans les 48 heures : l'élargissement de QRS ou l'apparition d'un bloc de branche impose d'arrêter le traitement.

Contre-indications

Dysfonction ventriculaire systolique, symptomatique ou non, quel qu'en soit le degré. Maladie coronaire. Syndromes du QT long. Antécédent de flutter auriculaire en raison du risque de ralentissement du cycle atrial avec conduction en 1/1 aux ventricules. Troubles de conduction auriculo-ventriculaire ou intra-ventriculaire même mineurs.

Incidents et accidents

Troubles digestifs et neurosensoriels. Aggravation d'une insuffisance cardiaque préalable. Surtout troubles de conduction et arythmies sur des myocards altérés : élargissement de QRS, bloc bifasciculaire, allongement de PR, tachycardie ventriculaire.

PROPOFOL

Liste I.

Agent anesthésique et sédatif d'action rapide. Spécialité : Diprivan, en ampoule de 15 ml, 10 mg/ml dans une émulsion contenant de l'huile de soja (10 %), du glycérol (1,2 %) et de la phosphatide d'œuf (2,25 %). Cette formulation est aussi utilisée pour la dilution de solutions d'alimentation parentérale.

Indications et posologie

1. Anesthésie générale chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de plus de 1 mois. Induction : 1,5 à 2,5 mg/kg. Peut être utilisé pour l'entretien de l'anesthésie à des doses de 100 à 200 µg/kg/min.

2. Sédation des patients ventilés requérant des soins intensifs en unité de réanimation (adultes et adolescents de plus de 15 ans) : 25 à 75 µg/kg/min.

3. Préparation à des soins douloureux : 2,5 mg/kg, durée d'efficacité de 5 à 7 minutes.

Effets indésirables

Douleur veineuse au contact de l'émulsion. Apnée, hypotension et bradycardies. À utiliser de manière prudente chez le sujet hémodynamiquement instable.

L'émulsion de propofol peut favoriser la croissance de nombreuses bactéries à l'origine d'épisodes d'infections péri-opératoires. Une asepsie rigoureuse doit entourer l'utilisation de ce produit : ne briser l'ampoule de propofol qu'après l'avoir convenablement essuyée avec un tampon imbibé d'alcool.

PROSTACYCLINE

Syn : PGI₂, époprosténol.

Endoperoxyde cyclique de l'acide arachidonique produit physiologiquement par les cellules endothéliales. C'est le plus puissant anti-agrégant plaquettaire connu. La molécule est cependant très instable et sa demi-vie biologique courte, inférieure à une minute. Des modifications semi-synthétiques de la molécule ont permis d'obtenir des produits à demi-vie plus longue, de l'ordre de quelques dizaines de minutes, tout en conservant l'activité anti-agrégante (Iloprost, voir ce mot).

PROSTAGLANDINES

Liste I.

I. PROSTAGLANDINES E₂ ET DE SYNTHÈSE

Les endoperoxydes cycliques de l'acide arachidonique sont des substances dotées de nombreuses activités physiologiques. Parmi celles-ci, l'action utérotonique prédominante de certaines prostaglandines représente actuellement le principal domaine d'application thérapeutique.

1. Dérivés de la prostaglandine E₂ :

a) forme injectable : dinoprostone (Prostine E2, en flacons à 0,75 mg et 5 mg) ;

b) formes locales (gel intracervical) : géméprost (Cervagème), dinoprostone (Prepidil, Prostine E2 gel).

2. Prostaglandines de synthèse : sulprostone (Nalador, en ampoules injectables à 500 µg).

Indications et posologie

1. Maturation cervicale en fin de grossesse, sous surveillance cardiaque fœtale prolongée (risque d'hypertonie utérine), déclenchement du travail : utilisées sous forme de gel, par voie extra-amniotique (insertion d'une dose dans le cul-de-sac vaginal postérieur, à renouveler toutes les 6 heures selon maturation).

2. Évacuation utérine de grossesse non souhaitée (interruption volontaire ou thérapeutique de grossesse), évacuation d'œuf mort : sulprostone, 500 µg en perfusion sur 3 à 6 heures.

3. Hypotonie ou atonie utérine, hémorragie du post-partum : sulprostone en perfusion IV, vitesse initiale de perfusion de 1,7 µg/min, et jusqu'à 8,3 µg/min si nécessaire, puis revenir dès le contrôle du saignement à la dose initiale.

Contre-indications

1. Sulprostone : asthme sévère, angor, hypertension, troubles du rythme, antécédents thrombo-emboliques, diabète grave, glaucome, hyperthyroïdie, ulcère gastrique.

2. Dans le cadre de la maturation cervicale en fin de grossesse : utérus cicatriciel, contractions spontanées.

3. Insuffisances cardiaque, rénale, hépatique, respiratoire, antécédents de comitialité, diabète sucré non équilibré, glaucome, asthme, drépanocytose.

II. PROSTAGLANDINES E₁

Les prostaglandines E₁ sont actuellement utilisées pour leurs propriétés vasodilatatrices et surtout d'inhibition du muscle lisse dans plusieurs indications.

Spécialités : Caverject et Edex (alprostadil), en ampoule pour injections intracaverneuses à 10 et 20 µg ; Prostine VR (alprostadil), en ampoules injectables IV à 0,5 mg ; Gymiso et Cytotec (misoprostol), comprimés à 200 µg.

Indications

1. Maintien de la perméabilité du canal artériel chez les nouveau-nés porteurs de malformations cardiaques ducto-dépendantes (voir p. 1425) : alprostadil (Prostine VR), perfusion IV lente de 0,1 µg/kg/min, réduite progressivement dès l'effet observé (augmentation de la PaO₂ dans les obstacles droits, de la pression artérielle et du pH sanguin dans les obstacles gauches), et maintenue les quelques heures nécessaires à la correction chirurgicale.

2. Interruption médicale de grossesse intra-utérine avant le 49^e jour d'aménorrhée : misopristol (Gymiso), 400 µg en une prise 36 à 48 heures après la prise de mifépristone.

3. Anti-ulcéreux : misoprostol (Cytotec), 200 µg 4 fois par jour, pendant 6 à 8 semaines.

4. Obtention d'une érection en cas d'impuissance masculine : alprostadil injectable (Edex).

Effets indésirables

Voie veineuse (Prostine VR) : bradycardie, hypotension, apnée, risque d'arrêt cardiaque. Ce traitement ne doit être administré qu'en présence de moyens de réanimation adéquats et immédiatement disponibles.

Voie intracaverneuse (Caverject, Edex) : risque de priapisme sur terrain favorisant (drépanocytose essentiellement).

Voie orale (Cytotec) : risque d'avortement si grossesse en cours.

PROTAMINE

Substance protéique existant dans les spermatozoïdes de poisson, ayant pour propriété de neutraliser l'effet de l'héparine. Spécialité : Protamine Choay (protamine sulfate), en solution à 1 % (1 ml neutralise 10 mg ou 1 000 UI d'héparine).

Indication

Neutralisation de l'héparine en cas d'hémorragies provoquées par ce médicament ou en fin de circulation extracorporelle.

Posologie

Injection IV d'une quantité égale à la quantité d'héparine qui a été administrée et que l'on désire neutraliser.

PROTÉINE C

Inhibiteur physiologique de la coagulation. Activée par la thrombine, elle clive les facteurs V et VIII. Synthèse hépatique dépendante de la vitamine K. Demi-vie plasmatique : 8 heures. Spécialité : Protexel, solution à 50 UI/ml. La drotrécogine alfa est une forme activée (Xigris), réservée au traitement des états septiques graves.

Indication et posologie

Déficit congénital sévère en protéine C.

1. Formes néonatales : 240 UI/kg/j, en 4 injections IV, puis 100 UI/kg/j pour un taux résiduel de 25 %, à maintenir jusqu'à cicatrisation du cordon.

2. Traitement préventif : 100 UI/kg par voie IV, trois fois par semaine.

3. Épisodes thrombotiques, en association avec le traitement anticoagulant : 100 UI/kg par voie IV, une à deux fois par jour, jusqu'à obtention d'un INR \geq 2,5.

PROTIRÉLINE

Liste I.

Syn : TRH. Utilisée comme test de stimulation de la TSH et de la prolactine. Le dosage ultrasensible de la TSH a supplanté le classique test au TRH qui n'a pas d'indication dans les hyperthyroïdies. Spécialités : Protiréline, Stimu-TSH.

Posologie

Exploration hypophysaire : 200 à 250 µg en IV pour un test.

PROTOXYDE D'AZOTE

N₂O. Anesthésique gazeux inodore, incolore, très agréable à inhaler (gaz hilarant). Stocké dans des cylindres d'acier peints en bleu, sous une pression de 50 atmosphères. Il doit donc être détendu pour être utilisé. Pour des raisons de sécurité, il est distribué aux appareils d'anesthésie par l'intermédiaire de prises normalisées à quatre crans (pour éviter les erreurs de branchement) et tout le matériel servant à sa distribution (tuyaux, débitmètres) est également de couleur bleue. Il existe actuellement un mélange équimoléculaire (50 %-50 %) d'O₂ et de N₂O commercialisé sous le nom d'Entonox utilisé comme mélange analgésiant, notamment en obstétrique ou pour petits actes.

C'est un anesthésique peu puissant par inhalation. Dépresseur sur le myocarde, il provoque une vasoconstriction périphérique diffuse avec diminution du débit cardiaque. Il n'est pas myorelaxant. Le protoxyde d'azote diffuse très vite dans les différents tissus en particulier dans les viscères creux et les cavités contenant de l'air, ce qui peut entraîner des phénomènes de distension dangereux (occlusion, pneumothorax, oreille moyenne...). Le N₂O est toujours utilisé avec l'O₂. La concentration de N₂O dans le mélange inhalé ne doit jamais dépasser 70 %. Une concentration supérieure, et a fortiori le N₂O pur, est susceptible d'entraîner une asphyxie. Dans ce but, les débitmètres modernes des appareils d'anesthésie (débitmètres de sécurité) coupent automatiquement l'administration de N₂O si la concentration en O₂ du mélange inhalé tombe au-dessous de 30 %.

Indications

1. Adjuvant de l'anesthésie générale, en association avec tous les agents d'anesthésie administrés par voie intraveineuse ou par inhalation. Adjuvant de l'analgésie au bloc opératoire ou en salle de travail. Analgésie lors de l'aide médicale d'urgence : traumatologie, brûlés.

2. Préparation des actes douloureux de courte durée chez l'adulte et l'enfant, notamment ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansements de brûlés, réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations périphériques et ponction veineuse chez l'enfant (Entonox).

Contre-indications

Patient nécessitant une ventilation en oxygène pur. Épanchements aériques non drainés (notamment intracrânien ou pneumothorax, emphysème bulleux). Administration récente d'un gaz ophtalmique pour chirurgie oculaire tant que persiste une bulle de gaz à l'intérieur de l'œil et au minimum pendant une période de 3 mois. Des complications post-opératoires graves peuvent survenir en rapport avec l'augmentation de la pression intra-oculaire.

PSORALÈNES

Agents utilisés pour leurs propriétés de photosensibilité aux rayons ultraviolets A (PUVathérapie). Ils s'intercalent entre les deux brins d'ADN et demeurent inactifs biologiquement tant qu'ils ne sont pas exposés aux rayons ultraviolets A. Le 8-méthoxy-psoralène (Méladinine) est le plus utilisé (voir Photothérapie).

PUVATHÉRAPIE

Psoralène Ultraviolet A thérapie : voir Psoralènes, Photothérapie et Rayons ultraviolets.

PYRANTEL (EMBONATE DE)

Anthelminthique de synthèse. Spécialités : Combantrin, en suspension buvable à 5 % et en comprimés à 125 mg ; Helmintox, en suspension buvable à 5 % et comprimés à 125 mg, 250 mg.

Indications

Oxyurose, ascaridiase. Partiellement actif dans l'ankylostomose.

Posologie

Dans l'oxyurose et l'ascaridiose, 10 mg/kg en 1 prise unique.

Dans l'ankylostomose, 20 mg/kg/j pendant 2 ou 3 jours.

PYRAZINAMIDE

Liste I.

Dérivé, comme l'isoniazide, de la nicotinamide. Antituberculeux bactéricide, actif sur les germes intramacrophagiques. Spécialité : Pirlène, en comprimés à 500 mg. Taux de résistance spontanée élevé. Drogue dont la prescription simultanée à 3 autres antituberculeux (rifampicine, isoniazide, éthambutol) permet de raccourcir le traitement antituberculeux de 9 à 6 mois.

Posologie

30 mg/kg/j.

Effets secondaires

Hépatites.

Contre-indications

Grossesse. Insuffisance hépatique. Porphyrries.

PYRIDOSTIGMINE

Liste I.

Ester diméthylcarbamique du 1-méthyl-3-hydroxy-pyridinium. Utilisé sous forme de bromure. Parasympathomimétique de synthèse. Spécialité : Mestinon, en dragées à 60 mg.

Indications et posologie

Myasthénie grave : dose d'équilibre variable de 120 à 900 mg ; atonie intestinale : 60 à 120 mg/j.

Contre-indications

Asthme, maladie de Parkinson.

Effets indésirables

Ceux des parasympathomimétiques (muscariniques) : douleurs abdominales, nausées et vomissements, diarrhée, augmentation des sécrétions bronchiques, salivaires et lacrymales, myosis. Effets nicotiniqes : crampes et fasciculations musculaires.

PYRIMÉTHAMINE

Antifolinique. Spécialité : Malocide, en comprimés à 50 mg ; Fansidar, en association fixe à la sulfadoxine comme antipaludique.

Indications

Toxoplasmoses graves (en particulier cérébrales).

Posologie

100 mg le premier jour, puis 50 mg/j (1 mg/kg/j), en association à un sulfamide ou à la clindamycine.

Contre-indication

Grossesse.

Accidents

Neutropénie. Anémie macrocytaire (activité antifolique).

PYRVINIUM (EMBONATE DE)

Anthelminthique de synthèse. Spécialité : Povanyl, en suspension buvable contenant 10 mg de pyrvinium-base/ml et en dragées à 50 mg.

Indication

Oxyurose.

Posologie

1 cuillerée à café (5 ml)/10 kg de poids diluée dans un peu d'eau avant le repas.

Bonne tolérance. Colore les selles en rouge vif.

QUINAGOLINE

Liste I.

Antiprolactinique dopaminergique. Spécialité : Norprolac, comprimés à 25, 50, 75 et 150 µg.

Indications

Prolactinomes (micro et macro) ; hyperprolactinémies fonctionnelles.

Posologie

Une prise quotidienne au coucher : habituellement 25 µg/j, puis 50 µg/j, puis 75 µg/j (paliers de 3 jours). Puis paliers mensuels en fonction de la prolactinémie, jusqu'à 300 µg/j.

Effets indésirables

Proches (parfois moindres) de ceux de la bromocriptine (voir p. 85).

QUININE

Liste I.

Antipaludique naturel, alcaloïde du quinquina. Schizonticide. Principales spécialités : Quinine chlorhydrate Lafran (quinine chlorhydrate), en comprimés à 250 et 500 mg (204 et 409 mg de quinine base) ; Quinine sulfate Lafran (quinine sulfate), en comprimés à 250 mg (207 mg de quinine base) ; Quinoforme (quinine formiate), en ampoules injectables à 500 mg (438 mg de quinine base) ; Surquina (quinine chlorhydrate), en ampoules à 300 et 600 mg (respectivement 290 mg et 480 mg de quinine base).

Indication

Accès palustre.

Posologie

1. Accès grave, en traitement d'urgence : 25 mg/kg/j, en perfusions discontinues de 8 mg/kg toutes les 8 heures dans du sérum glucosé iso-

tonique (dose de charge recommandée chez l'adulte à la 1^{re} perfusion : 16 mg/kg), soit 1,50 g à 2 g/j chez l'adulte pendant 7 jours consécutifs, ou bien relayée per os dès que possible par l'antipaludique adapté à la situation épidémiologique.

2. Accès simple : per os, 3 prises de 500 mg ou 25 mg/kg par jour pendant 7 jours.

Incidents et accidents

Bourdonnements d'oreilles, surdité, troubles visuels, vertiges, chute tensionnelle, troubles digestifs, hypoglycémie. A un rôle déclenchant dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

QUINOLONES

Liste I.

Famille d'antibiotiques de synthèse. Absorption digestive satisfaisante ; élimination rénale rapide sous forme active. Intérêt thérapeutique limité par la rapidité d'apparition des souches résistantes. L'acide pipédinique est spécialisé sous le nom de Pipram fort, en comprimés à 400 mg.

Indications

Infections urinaires de l'adulte ou de l'enfant dans leurs localisations non parenchymateuses. Prévention des récidives.

Posologie

Adulte : 1,5 g/j.

Effets indésirables

Troubles digestifs. Manifestations allergiques, photosensibilisation. Manifestations neurosensorielles. À éviter chez l'enfant (possibilité d'arthrite).

Contre-indications

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Enfants de moins de 15 ans.

RADIOTHÉRAPIE

Le traitement par les radiations ionisantes (ou radiothérapie) consiste à délivrer dans un volume anatomique (dit volume-cible) une dose de radiation exprimée en grays (unité de dose de radiation ionisante absorbée/gramme de tissu : 1 Gray = 100 Rads = 10 000 Ergs) en un certain nombre de jours (étalement) et un certain nombre de séances (fractionnement).

Si elle a quelques rares indications dans certaines affections bénignes (psoriasis, verrues, angiomes), elle est essentiellement employée dans le traitement des cancers où elle constitue, avec la chirurgie et la chimiothérapie, un moyen thérapeutique majeur.

Volume cible : il comprend le volume tumoral tel qu'on peut le préciser par l'examen clinique et radiologique, un volume adjacent de sécurité et les volumes ganglionnaires qui ont une certaine probabilité d'être envahis (selon le siège et l'histologie).

Dose à délivrer : elle est de l'ordre de 60 Gy en 6 semaines (à raison de 4 à 5 fractions/semaine) pour les épithéliomas et de l'ordre de 40 Gy en 4 semaines pour les lymphomes et pour les tumeurs que l'on veut secondairement opérer (associations radiochirurgicales des cancers du sein, de l'utérus et du larynx).

Pour distribuer cette dose dans les volumes-cibles de la manière la plus homogène possible et pour éviter l'irradiation des organes critiques adjacents (poumons, reins, moelle épinière), le radiothérapeute a le choix entre deux techniques principales : la curiethérapie et la radiothérapie externe. La radiothérapie métabolique et la radiothérapie ciblée sont du domaine de compétence des spécialistes de médecine nucléaire.

I. CURIETHÉRAPIE

L'utilisation thérapeutique de radio-éléments naturels tels que le radium a été remplacée par celle de radio-éléments artificiels tels le césium et l'iridium. Les sources miniaturisées sont introduites au contact de lésions tumorales par l'intermédiaire de guides mis en place avec précision : tubes ou aiguilles de platine ou d'or, ou montage en appareils de télécuriethérapie appliqués localement. Ces techniques sont surtout utilisées dans le cas de lésions néoplasiques du col utérin, du vagin, ou à proximité de zones « sensibles » (œil, maxillaires). L'irradiation est alors continue et délivre des doses de l'ordre de 50 à 70 Gy en 4 à 8 jours.

Voir Éléments radioactifs.

II. RADIOTHÉRAPIE PAR VOIE EXTERNE

Consiste à exposer le malade à des faisceaux de dimensions et d'orientations telles qu'elles permettent d'obtenir en profondeur une distribution volumétrique adéquate de la dose absorbée (définie par les courbes isodoses). Le choix du rayonnement dépend de la profondeur du volume-cible et des appareils dont on dispose.

1. *Les faisceaux de photons* (X ou gamma) sont les plus couramment employés. Leur rendement en profondeur augmente avec l'énergie. Les valeurs entre parenthèses donnent l'ordre de grandeur de ce rendement à 10 cm de profondeur pour un champ de 10×10 cm :

a) le « télécobalt » (50 à 60 %) est le plus répandu ; le maximum d'absorption est à 4 mm de l'entrée, ce qui diminue les réactions cutanées ;

b) les accélérateurs permettent d'obtenir des faisceaux de plus haute énergie. Ils diffèrent selon leur technologie et leur maniabilité, mais les propriétés de leur rayonnement sont identiques, qu'ils soient produits par un accélérateur circulaire (ou béta-tron) ou un accélérateur linéaire. C'est ainsi que les photons de 6 MeV (70 %) tendent à se substituer au télécobalt ; ceux de 15 à 25 MeV (80 %) sont employés pour les tumeurs très profondes. Au fur et à mesure que l'énergie augmente, le sous-dosage relatif des tissus superficiels s'accroît et la diffusion latérale diminue.

2. *Les faisceaux d'électrons* émis par les accélérateurs sont utilisés pour les volumes superficiels, car la dose absorbée diminue très rapidement une fois atteinte une certaine profondeur.

Les énergies utiles vont de 3 MeV (mycosis fongoïde) à 6-8 MeV (paroi thoracique de cancers du sein) et à 20-25 MeV (pelvis).

3. L'utilisation de particules lourdes (neutrons) est à l'étude.

Effets indésirables

1. À court terme : nausées, vomissements. Selon le champ, mucite buccale, œsophagienne, intestinale, vésicale, rectale, alopecie. Les hautes énergies utilisées actuellement ont réduit la fréquence des radiodermites ; il est cependant conseillé d'éviter toute exposition solaire au cours du traitement et dans les mois qui suivent. On propose en cas d'irradiation cervicale haute une prophylaxie dentaire par gouttières fluorées (voir p. 166).

2. À moyen et long terme : séquelles parenchymateuses (fibrose pulmonaire, stomatite par asialie, péricardite et myocardite, hypothyroïdie, castration ovarienne, gastrite et iléite atrophique, cystite, rectite, sténoses artérielles ostiales...). Elles ne sont pas toujours évitables selon la dose et le volume cible, même avec une technique irréprochable.

3. Les risques carcinogène et leucémogène sont reconnus. Leur incidence est accrue en cas de combinaison radio-chimiothérapique.

III. RADIOTHÉRAPIE MÉTABOLIQUE

Injection d'un isotope capté par un organe ou un tissu à haute affinité : ^{131}I (corps thyroïde), ^{32}P (cellules hématopoïétiques).

Voir Iode, Phosphore radio-actif.

IV. RADIOTHÉRAPIE CIBLÉE

Consiste à coupler un isotope radioactif sur un vecteur ciblant un motif cellulaire. L'ibritumomab tiuxétan est constitué d'un anticorps monoclonal anti-CD20 (voir Rituximab) couplé à l'yttrium 90, émetteur bêta dont les particules ont un trajet moyen de 5 mm. Spécialité : Zévalin, usage hospitalier exclusif, sous condition d'habilitation radiopharmaceutique.

Indications

Lymphomes non hodgkiniens de faible grade (folliculaires) : traitement de consolidation après réduction tumorale initiale, ou en rechute après une chimiothérapie initiale.

Contre-indications

Infiltration médullaire lymphocytaire B (risque d'aplasie) et celles du rituximab.

RALOXIFÈNE

Liste I.

Modulateur spécifique du récepteur des œstrogènes. Agit sur les récepteurs des œstrogènes, avec des effets agoniste ou antagoniste, selon le tissu cible : agoniste œstrogénique sur l'os et le profil lipidique, antagoniste œstrogénique sur la glande mammaire. Il en résulte un effet anti-ostéoporotique avec réduction de l'incidence des tassements vertébraux, une diminution du LDL cholestérol. Spécialités : Evista et Optruma, en comprimés à 60 mg.

Indications

Prévention des fractures vertébrales non traumatiques chez les femmes ménopausées à risque accru d'ostéoporose.

Posologie

1 comprimé par jour.

Contre-indications

Antécédents d'accidents thrombo-emboliques, insuffisance hépatique, insuffisance rénale sévère, hémorragie génitale inexplicée, cancer de l'endomètre ou du sein (la sécurité d'emploi dans ce sous-groupe n'ayant pas été prouvée).

Effets indésirables

Bouffées de chaleur, accidents thrombo-emboliques, œdèmes périphériques, crampes.

RAYONS ULTRAVIOLETS

Rayonnement électromagnétique, dont la longueur d'onde est intermédiaire entre celle de la lumière visible et celle des rayons X. S'échelonne de 10 à 400 nm. On distingue les UVA (400-315 nm), les UVB (315-280 nm) et les UVC (280-10 nm).

Modes d'obtention : les rayons UV sont émis par le soleil, la lampe à vapeurs de mercure, la lampe à arc (cette dernière produisant également des rayons infrarouges).

Action physiologique : les rayons UV sont absorbés dans le premier millimètre de la peau. Leur action se ferait essentiellement par la modification des stéroïdes cutanés. Elle est proportionnelle à la surface cutanée irradiée, d'où la nécessité fréquente, même dans le traitement d'une affection locale, d'irradier tout le corps. À doses élevées, les rayons ultraviolets provoquent un érythème actinique, apparaissant vers la 12^e heure. À doses répétées, ils produisent une pigmentation plus ou moins accentuée. Voir Photothérapie.

Indication

Actuellement limitée au traitement des achromies en association aux psoralènes (PUVathérapie).

Accidents

Conjonctivites (ne pas oublier de protéger les yeux). Érythèmes allant jusqu'à la brûlure grave. Rupture possible de la lampe à vapeurs de mercure, que l'on ne placera jamais au-dessus du sujet.

RÉÉDUCATION VÉSICO-SPHINCTÉRIENNE

La rééducation vésico-sphinctérienne a pris une place importante dans le traitement des troubles mictionnels. Elle comporte différentes modalités qui peuvent ou non être associées :

1. La rééducation classique consiste à renforcer les muscles releveurs de l'anus à l'aide d'exercices de contraction et de relâchement éventuellement associés à des efforts.
2. L'électrostimulation fonctionnelle permet l'amélioration de la tonicité des fibres sphinctériennes de façon passive. Elle est effectuée à l'aide d'une électrode vaginale chez la femme, rectale chez l'homme utilisant des fréquences variant entre 50 et 150 hertz.
3. Le bio-feedback permet au patient d'apprécier la qualité de la contraction musculaire par une échelle lumineuse ou sonore. Cette technique permet une plus grande prise de conscience des muscles utiles à la continence et à la miction.
4. Les méthodes psycho-comportementales – relaxation, éventuellement sophrologie... – sont des appoints importants notamment dans le traitement de la pollakiurie et dans celui des dysuries par mauvais relâchement sphinctérien permictionnel.

Indications

Traitement de l'incontinence urinaire d'effort en première intention. Traitement d'appoint des pollakiuries et de certaines dysuries d'origine fonctionnelle. Ces traitements permettent à bon nombre de patientes de différer voire d'éviter une intervention chirurgicale.

RÉSINES ÉCHANGEUSES D'IONS

Corps possédant la propriété d'éliminer certains ions du milieu dans lequel ils se trouvent. On peut préparer synthétiquement des résines anioniques, échangeuses d'anions, et des résines cationiques, échangeuses de cations.

1. Résines anioniques. Une résine anionique capable de complexer les acides biliaires est actuellement utilisée (voir Cholestyramine).
2. Résines cationiques. Des résines capables de fixer du sodium ont été utilisées per os dans le traitement des œdèmes, mais sont actuellement abandonnées et il n'en existe plus de formes spécialisées en France. On utilise en revanche avec succès, dans les hyperkaliémies, une résine chargée en sodium et capable de fixer le potassium (voir Polystyrène).

RÉTINOÏDES

Dérivés de la vitamine A naturelle et analogues synthétiques ayant les mêmes effets pharmacologiques que la vitamine A. Utilisés en dermatologie pour leur rôle fondamental dans la croissance et la différenciation des tissus, en particulier la peau, et dans une variété rare de leucémie aiguë (promyélocytaire). Ils sont soit naturels, soit synthétiques et utilisés soit localement (crème, gel, lotion), soit oralement.

Attention ! Tous les rétinoïdes sont tératogènes et formellement contre-indiqués en cas de grossesse (voir p. 395).

I. RÉTINOÏDES LOCAUX

Indications et posologie

Tableau 85. — Rétinoïdes locaux.

	DCI	SPÉCIALITÉS	INDICATIONS	POSOLOGIE
Naturels	Trétinoïne (vitamine A acide)	Contracne, Effederm, Locacid, Kétrel, Retin A, Retacnyl	Acné comédonienne	1 fois/jour le soir
	Rétinol	Avibon	Dermatoses suintantes	2 à 3 applications/j
Synthétiques	Adapalène	Differine, Epiduo	Acné comédonienne	1 fois/jour le soir
	Tazarotène	Zorac	Psoriasis en plaques	1 fois/jour, associée à une corticothérapie locale ou une photothérapie UVB

Effets secondaires

Xérodermie, irritation en début de traitement avec, pour la trétinoïne, une aggravation fréquente des lésions d'acné vers la troisième semaine du traitement qui ne doit pas être stoppé.

L'adapalène est mieux tolérée, mais moins efficace.

Contre-indication

Grossesse.

II. RÉTINOÏDES SYSTÉMIQUES

Plusieurs rétinoïdes systémiques sont actuellement commercialisés :

a) l'isotrétinoïne (ou acide 13-cis rétinoïque). Spécialités : Roaccutane, Curacné Gé, Contracné Gé, Isotrétinoïne Tevax et Procuta Gé, en capsules molles à 5, 10, 20 et 40 mg ;

b) l'acitrétine. Spécialité : Soriatane, en gélules 10 et 25 mg ;

c) le bexarotène. Spécialité : Targretin, en capsules 75 mg ;

d) l'alitrétinoïne. Spécialité : Toctino, en capsules à 10 et 30 mg ;

e) la trétinoïne (acide 13-trans rétinoïque). Vesanoïd, comprimés 10 mg.

Indications et posologie

1. *Isotrétinoïne*. Acné sévère ou résistante aux traitements classiques, rosacée, pustulose du cuir chevelu, granulome annulaire : 50 mg/kg/j sur une longue période pour atteindre avec une dose cumulée maximale de 100 à 120 mg/kg.

2. *Acitrétine*. Psoriasis palmo-plantaire, pustuleux, érythrodermique, vulgaire en plaques et du sujet VIH positif ; troubles de la kératinisation, lésions précancéreuses chez les transplantés rénaux, le xeroderma pigmentosum ; dermatoses inflammatoires résistantes aux traitements classiques (granulome annulaire, sarcoïdose, lupus cutané, lichen plan) : 15 à 35 mg en une prise quotidienne au cours des repas. La xérose cutanéomuqueuse tolérable par le patient, en particulier labiale, est un effet secondaire attendu et nécessaire pour l'efficacité du traitement. L'association avec la photothérapie permet d'épargner les doses de rayons ultraviolets.

3. *Bexarotène*. Lymphomes cutanés T aux stades avancés, en seconde ligne, après échec d'au moins un traitement systémique : 300 mg/m²/j, dose pouvant être abaissée à 200, voire 100 mg/m²/j en raison des effets secondaires (surtout hypertriglycéridémie).

4. *Alitréinoïne*. Eczémas chroniques des mains résistants aux traitements classiques : 10 à 30 mg/j.

5. *Trétinoïne*. Leucémie aiguë à promyélocytes : 45 mg/m² voie orale, jusqu'à rémission complète, simultanément à une chimiothérapie aplasante (voir p. 707).

Effets indésirables

1. Tératogénicité persistant 1 mois (isotrétinoïne), voire 2 ans (acitrétine) après l'arrêt du traitement, d'où la nécessité d'une contraception efficace pendant le traitement et durant 1 mois à 2 ans selon la spécialité choisie.

2. Effets cutanéomuqueux : sécheresse cutanéomuqueuse interdisant le port de lentilles, photosensibilisation, granulomes pyogéniques, alopecie.

3. Perturbations biologiques : dyslipémie (quasi-constante pour le bexarotène, portant surtout sur les triglycérides), augmentation des transaminases ; élévation des enzymes musculaires chez les sujets à activité sportive importante (isotrétinoïne) ; insuffisance thyroïdienne d'origine centrale (bexarotène).

4. Syndrome de l'acide rétinoïque dans le traitement initial des leucémies aiguës promyélocytaires (trétinoïne) : fièvre, dyspnée, épanchement pleural et péricardique, hypotension, œdèmes, risque de défaillance multiviscérale. Ce risque est limité par le déclenchement simultané d'une aplasie chimiothérapique.

5. Plus rares : hypertension intracrânienne (surtout en association avec les cyclines qui sont contre-indiquées), baisse de la vision crépuculaire, troubles digestifs, entéropathies inflammatoires. Ces effets sont en général dose-dépendants et régressifs à l'arrêt du traitement.

RIBAVIRINE

Liste I.

Antiviral, analogue de la guanosine. Actif sur les virus ARN et ADN, dont le virus respiratoire syncytial et surtout le virus C de l'hépatite en association avec l'interféron (voir ce mot). Également actif sur les virus des fièvres hémorragiques virales (virus de la fièvre de Lassa, virus Marburg et Ebola, virus de Crimée-Congo). Spécialités : Copegus, comprimés à 200 et 400 mg ; Rebetol, en gélules à 200 mg et solution buvable à 40 mg/ml ; Virazole, en solution à 100 mg/ml pour injection IV ou à 6 g/100 ml pour aérosol nébuliseur (disponible par ATU).

Indications et posologie

1. Hépatites C chroniques, par voie orale en combinaison avec l'interféron alpha : 800 à 1 200 mg/j durant 6 mois (génotype 1 et faible virémie, génotypes 2 et 3) à 12 mois (génotype 1 et forte virémie).

2. Infections à virus respiratoire syncytial (Virazole) : nébulisation de la solution reconstituée à 20 mg/ml (300 ml) sur 12 à 18 heures, pendant 3 à 7 jours.

3. Fièvre de Lassa et affections à arenavirus ou flavivirus (Virazole) : 30 mg/kg IV, puis 26 mg/kg toutes les 6 heures pendant 4 jours et 8 mg/kg toutes les 8 heures pendant 4 jours.

Effets indésirables

1. Effets tératogènes chez l'animal : contraception obligatoire (homme et femme) pendant le traitement et pendant les 7 mois qui suivent. Test de grossesse mensuel pendant le traitement.

2. Anémie hémolytique : diminution moyenne de l'hémoglobine de 2 à 3 g/100 ml. De ce fait, risque d'angor ou d'infarctus du myocarde en cas d'insuffisance coronarienne. Diminution de la posologie si l'hémoglobine est inférieure à 10 g/100 ml.

3. Syndrome dépressif.

RIFAMPICINE

Liste I.

3-(4-méthyl-1-pipérazinyl-iminométhyl)-rifamycine. Antibiotique semi-synthétique dérivé de la rifamycine, elle-même obtenue à partir des produits de fermentation de *Streptomyces mediterranei*. Dotée d'une puissante activité bactéricide contre les mycobactéries, et en particulier contre le bacille de Koch et le bacille de Hansen. Absorption digestive rapide ; concentration sanguine bactéricide facilement obtenue après administration orale. Demi-vie plasmatique de 3 heures. Excrétion surtout biliaire et accessoirement rénale. Également active contre certains germes à Gram positif (staphylocoque). Spécialités : Rifadine, en gélules à 300 mg, suspension buvable à 2 % et ampoules injectables à 600 mg ; Rimactan, en gélules à 300 mg. Rifinah (associé à l'isoniazide), en comprimés à 300 mg (rifampicine)/150 mg (isoniazide) ; Rifater (associé à l'isoniazide et la pyrazinamide), en comprimés à 120 mg (rifampicine)/50 mg (isoniazide)/300 mg (pyrazinamide).

Indication

Tuberculose, en association avec d'autres antituberculeux. Infections à staphylocoques, en association.

Posologie

Tuberculose : 10 mg/kg/j, soit 600 mg/j chez l'adulte, en 1 seule prise, le matin à jeun.

Dose double dans les autres indications.

Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

Effets indésirables

Ils découlent de l'élimination principalement biliaire et des propriétés d'inducteur enzymatique. Potentialisation de l'hépatotoxicité (notamment de l'isoniazide), diminution ou inhibition l'efficacité d'autres médicaments (œstroprogestatifs, corticostéroïdes, antivita-mines K). Accidents immuno-allergiques en cas de prise intermittente. Hémolyse, insuffisance rénale aiguë.

RILUZOLE

Liste I.

Seul traitement agréé pour la sclérose latérale amyotrophique. Agirait par inhibition de processus glutamatergiques. Spécialité : Rilutek, en comprimés à 50 mg.

Indication

Sclérose latérale amyotrophique : prolonge la durée de vie des patients, retarde le recours à la ventilation assistée. Sans effet sur les symptômes de la maladie (fasciculations, déficit moteur, troubles respiratoires et de déglutition).

Posologie

1 comprimé (50 mg) toutes les 12 heures.

Contre-indication

Hépatite cytolytique.

Effets indésirables

Augmentation fréquente des transaminases (souvent réversible si modérée, même en cas de poursuite du traitement). Rarement : agranulocytose, pancréatite, œdème angioneurotique.

RINGER-LACTATE (SOLUTION DE)

Soluté isotonique complexe, pouvant être utilisé par voie IV. Commercialisée en flacons de 250, 500 et 1 000 ml, sa composition ionique est très proche du plasma humain normal : (132 mmol de sodium, 6 mmol de potassium, 8 mmol de calcium, 28 mmol de lactate et 112 mmol de chlore/l).

Chlorure de sodium.....	6	g
Chlorure de potassium.....	0,4	g
Chlorure de calcium.....	0,4	g
Lactate de sodium.....	3,1	g
Eau distillée.....	qsp	1 000 ml

Indications

Mêmes indications que le soluté isotonique de chlorure de sodium (voir ce mot).

Contre-indications

Acidose lactique, hyperkaliémie, hypercalcémie, alcalose métabolique, digitaliques et diurétiques épargneurs de potassium.

RITUXIMAB

Liste I.

Anticorps monoclonal chimérique produit par recombinaison génétique : sa structure est composée d'un gène humain d'IgG1 codant la partie constante, et d'un gène murin codant la spécificité anti-CD20. Spécialité : Mabthera, en flacons injectables à 10 mg/ml (10 et 50 ml). Usage hospitalier exclusif.

Indications et posologie

1. Lymphomes non hodgkiniens :

a) En monothérapie dans les lymphomes folliculaires et certains syndromes immunoprolifératifs observés après transplantation : 350 mg/m² en perfusion IV lente 1 fois par semaine pendant 4 semaines. Lymphomes folliculaires en traitement d'entretien après réponse à une chimiothérapie : 350 mg/m² en perfusion IV lente une fois par trimestre.

b) En association (R-CHOP) dans les lymphomes à grandes cellules : 350 mg/m² en association avec la polychimiothérapie toutes les 3 à 4 semaines.

2. Leucémie lymphoïde chronique, en association à une chimiothérapie (fludarabine-cyclophosphamide), toutes les 4 semaines : 350 mg/m² en perfusion IV lente.

3. Polyarthrite rhumatoïde, en association au méthotrexate chez les patients ayant une forme active en échec d'un ou plusieurs agents anti-TNF : cures séquentielles, par 2 perfusions IV de 1 000 mg habituellement à 2 semaines d'intervalle.

4. Formes sévères de certaines affections auto-immunes (anémies hémolytiques, purpuras thrombopéniques, pemphigus, sclérose en plaques, lupus systémique) : en monothérapie, 350 mg/m² en perfusion IV lente une fois par semaine pendant quatre semaines.

Effets indésirables

1. Syndrome de relargage de cytokines (bronchospasme, hypotension, fièvre urticaire, angio-œdème) observé dans plus de la moitié des cas lors de la première perfusion ; les symptômes s'atténuent en ralentissant ou en stoppant transitoirement le débit de perfusion, et tendent à disparaître lors des perfusions ultérieures.

2. Syndrome de lyse tumorale (hyper-uricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, insuffisance rénale aiguë) en cas de forte masse tumorale initiale : prévention par diurèse abondante et alcalinisée, hypo-uricémiants. Réactions allergiques, neutropénie (parfois de manière retardée). L'immunodépression reste modérée malgré la déplétion en lymphocytes B et la diminution de la réponse vaccinale. L'attention actuelle est attirée par le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive.

RIVASTIGMINE

Liste I.

Anticholinestérasique. Spécialité : Exelon, en gélules à 1,5, 3, 4,5 et 6 mg, solution buvable à 2 mg/ml, dispositif transdermique à 4,6 et 9,5 mg/24 heures.

Indication

Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer : réduit ou ralentit la progression de certains troubles cognitifs et manifestations de dépendance.

Posologie

Dose initiale de 1,5 mg 2 fois par jour. Évaluer la tolérance et augmenter la dose par paliers de 15 jours, à 3 mg 2 fois par jour, 4,5 mg 2 fois par jour, puis à 6 mg 2 fois par jour.

Contre-indications

Insuffisance hépatique sévère.

Effets indésirables

Mineurs et difficiles à attribuer au seul médicament sur ce terrain : asthénie, nausées, somnolence, vomissements, inappétence. Troubles de conduction auriculoventriculaire. Risque d'accidents cholinergiques

en cas d'intoxication aiguë : sueurs, hypersalivation, myosis, bradycardie, diarrhée et vomissements.

SACCHAROMYCES BOULARDII

Levure commercialisée sous le nom d'Ultra-Levure.

Indications

Prévention des diarrhées et colites post-antibiotiques dans les groupes à risque. Prévention des diarrhées liées à l'alimentation entérale à débit continu. Traitement des récidives de colite pseudo-membraneuse.

Posologie

Prévention des diarrhées : 1 g/j. Traitement des rechutes de colite pseudo-membraneuse : 1,5 g/j.

SAIGNÉE

Indications

Polyglobulies (traitement d'attaque si menace vasculaire, traitement d'entretien). Hémochromatose génétique.

Technique

On saigne en général la veine céphalique au pli du coude, à l'aide d'une aiguille de gros calibre. Soustraire 200 à 400 ml de sang selon l'indication et le poids du patient.

Effets secondaires

Hyposidérémie avec microcytose dans le cas de saignées répétées (polyglobulies) : doit être respectée.

SAPOLAN

Mélange de 60 % de naphte, de 36 % de lanoline et de 4 % de savon. Employé en dermatologie comme antiprurigineux en pommades ou pâtes à 10, 20 ou 30 % ou même nature. Il existe dans le commerce sous forme de sapolan noir et de sapolan blanc ou décoloré, ainsi qu'en poudres, laits, crèmes, pâtes, emplâtres ou en associations diverses.

SECNIDAZOLE

Liste I.

Amœbicide. Spécialité : Secnol, en sachets-doses de microgranules de 2 g.

Indication et posologie

Amibiase intestinale et giardiase : adulte, 2 g en une prise unique ; enfants, 30 mg/kg de poids en une prise.

Amibiase tissulaire : mêmes doses pendant 5 jours.

Incidents

Troubles digestifs. Effet antabuse.

SÉLÉGINE

Liste I.

Antiparkinsonien. Inhibiteur de la monoamine oxydase de type B. Agit également en inhibant le recaptage des catécholamines. Prolonge les taux plasmatiques utiles de dopamine. Spécialités : Déprényl, en comprimé à 5 mg ; Otracel, en lyophilisat oral à 1,25 mg.

Indications

Maladie de Parkinson. En monothérapie, au début de la maladie, afin de différer le recours à la L-Dopa. En association avec la L-Dopa couplée à un inhibiteur de dopadécarboxylase, afin de diminuer la posologie de cette dernière, de prolonger l'efficacité de la dopathérapie, et de limiter les fluctuations de « fin de dose ».

Posologie

En monothérapie : débiter le traitement à 10 mg/j.

En association avec la lévodopa-décarboxylase : débiter le traitement à 5 mg/j.

Contre-indications

Insuffisance coronaire. Associations dangereuses : antidépresseurs sérotoninergiques purs (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline), neuroleptiques (sauf clozapine), péthidine, tramadol, agonistes des récepteurs 5-HT (sumatriptan, naratriptan, zolotriptan), lithium.

Effets indésirables

Surdosage en L-Dopa : nausées, vomissements, sécheresse buccale, hypotension orthostatique, insomnie, troubles confusionnels, dyskinésies.

SÉTRONS

Liste I.

Anti-émétiques puissants. Actifs par inhibition des récepteurs sérotoninergiques de type 3. Le coût élevé de ces produits limite leur emploi aux cas de nausées et de vomissements spécifiquement liés aux effets des traitements antinéoplasiques fortement émétisants, lorsque ces manifestations ne peuvent être prévenues par d'autres antinaupathiques (voir ce mot).

Les principales spécialités disponibles sont listées dans le tableau 86.

Tableau 86. — Antinaupathiques antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (sétrons).

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	POSOLOGIE
Ondansétron	Zophren	cp à 4 et 8 mg, lyoph oral à 4 et 8 mg, sirop à 4 mg/5 ml, sol inj à 4 mg et 8 mg/amp, suppos à 16 mg	Traitements moyennement et fortement émétisants : 8 mg (adultes) ou 5 mg/m ² (enfants), à renouveler toutes les 12 heures selon la durée de la chimiothérapie et des symptômes
Granisétron	Kytril	cp 1 et 2 mg, sol inj 3 mg/amp	Traitements moyennement et fortement émétisants : 1 mg/12 h (adultes), débutés 1 heure avant le début
Tropisétron	Navoban	gél 5 mg, sol inj à 5 mg/amp	Traitements moyennement et fortement émétisants : 5 mg (adultes) à renouveler toutes les 12 heures selon la durée de la chimiothérapie et des symptômes
Dolasétron	Anzemet	cp à 200 mg, sol inj à 100 mg/amp	Traitements fortement émétisants (adultes) : 100 mg IV ou 200 mg p.o. avant le début

Indications

Prévention et traitement des vomissements induits par les traitements chimiothérapeutiques et radiothérapeutiques antinéoplasiques.

Posologie

Voir tableau 86.

Effets indésirables

1. Mineurs et transitoires : céphalées, constipation, douleurs abdominales, augmentation des transaminases.
2. Plus rarement : bronchospasme, hypotension, urticaire et choc anaphylactique, troubles de conduction.
3. Surdosage : hallucinations, hypertension artérielle.

SIALAGOGUES

Médicaments susceptibles de stimuler la fonction sécrétrice et excrétrice des glandes salivaires. Ce sont les parasymphomimétiques (cholinergiques) à utiliser de façon continue au moins 3 mois.

Indications

Ils ne sont utiles que s'il reste du tissu glandulaire actif, évalué par la scintigraphie au technétium 99, ou très grossièrement par l'allongement du test au sucre (temps mis que fondre un morceau de sucre placé sous la langue, normalement 3 à 6 minutes), et en complément des méthodes de stimulation mécanique (chewing-gum) et des apports hydriques.

Formulations et posologie

1. Teinture de Jaborandi (au 1/5^e) : 30 gouttes dans un peu d'eau, 3 fois par jour.
2. Pilocarpine : préparations magistrales en gélules ou en comprimés de 2,5 ou 5 mg, 3 fois par jour ; Salagen, en comprimés à 5 mg, 1 comprimé, 3 fois par jour.
3. Génésérine 3 (éséridine salicylate) : 30 gouttes, 3 fois par jour.

SOMATOSTATINE**Liste I.**

Hormone sécrétée par les cellules endocrines du duodénum et du pancréas, et par l'hypothalamus. Ses actions sont multiples, principalement inhibition de nombreuses sécrétions digestives endocrines (incluant insuline et glucagon) et exocrines, et inhibition de la sécrétion hypophysaire de GH.

On utilise en thérapeutique des formes synthétiques ou des analogues de la somatostatine.

I. SOMATOSTATINE DE SYNTHÈSE

Spécialités : Somatostatine UCB, en solution injectable IV, flacons à 0,25 mg, 3 mg et 6 mg dans 1 ml. Eumedica.

Indications et posologie

1. Ruptures de varices œsophagiennes en traitement initial probabiliste ou de 2^e intention : dose de charge, 0,04 mg/kg/h en perfusion continue. La perfusion peut être maintenue 48 heures, sauf inefficacité après les 8 premières heures.

2. Fistules digestives post-opératoires : 0,25 mg/h en perfusion IV lente pendant 48 heures. Ne poursuivre que si le débit de la fistule est réduit de > 70 %. Sevrage progressif pour éviter un effet rebond.

Effets indésirables

Ils sont liés à l'effet pharmacologique de la somatostatine perfusée trop rapidement. L'effet sur la glycémie doit être surveillé. Effet retard en cas d'arrêt brusque de la perfusion. Déconseillé pendant la grossesse.

II. ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE

Octapeptides de synthèse aux propriétés apparentées à celles de la somatostatine. Spécialités :

1. Sandostatine (octréotide acétate), en solution injectable par voie SC dosée à 50, 100 et 500 µg dans 1 ml, active 8 heures ; Sandostatine LP, microsphères dosées à 10, 20 et 30 mg libérant après une injection unique de l'octréotide en plateau de concentration sanguine du 7^e au 42^e jour (avant le 7^e jour, prescrire la Sandostatine usuelle).

2. Somatuline LP (lanréotide acétate), suspension injectable par voie IM à 30 mg (active 15 jours), à 60 et 90 mg par voie SC (active 1 mois), et à 120 mg par voie SC (active 6 semaines). Après une injection unique, deux pics plasmatiques précoces suivis d'une décroissance très lente. Rythme des injections dans les tumeurs carcinomateuses à l'acromégalie de 14 jours initialement, réduit au besoin à 10 jours.

Indications et posologie

1. Tumeurs endocrines carcinomateuses, vipômes (syndrome de Verner-Morrison), glucagonomes, tumeurs digestives et hypophysaires : les formes retard LP sont pratiquement les seules utilisées à la dose minima efficace d'après les symptômes et, dans l'acromégalie, d'après le taux d'IGF1. En moyenne : 10 à 30 mg/mois (octréotide) ; 60 à 120 mg/mois (lanréotide).

2. Fistules digestives post-opératoires et stomies du grêle à haut débit (Sandostatine) : 100 µg par voie SC, 3 fois par 24 heures.

3. Rupture de varices œsogastriques (Sandostatine) : 25 µg/h en perfusion IV continue, en préparation du traitement endoscopique.

4. Antidote des intoxications graves par les sulfamides hypoglycémisants ne répondant pas ou partiellement à l'administration de glucosé hypertonique (Sandostatine) : 50 à 100 µg par voie IV ou SC toutes les 8 à 12 heures.

Contre-indications

Grossesse et allaitement. Prudence chez le diabétique, dont les besoins en insuline diminuent.

Effets indésirables

Douleur au point d'injection. Troubles digestifs hauts et bas. Stéatorrhée. Hyperglycémie toujours modérée. Prudence chez le diabétique insulino-dépendant, dont les besoins en insuline diminuent. Lithiase vésiculaire.

SON DE BLÉ

Disponible en vrac et sous forme de multiples marques. Les sons en grosses paillettes sont les plus efficaces. Peut également être prescrit sous forme de pain réellement complet (Jac'Son) ou de pain de son en boulangerie. Agit par les fibres alimentaires qu'il contient.

Indications et posologie

Constipation « maladie », constipation du syndrome de l'intestin irritable.

Posologie

15 à 30 g/j.

Contre-indications

Affections sténosantes du tube digestif. Mégacôlons.

Effets indésirables

Aucun, la production de gaz (hydrogène, méthane) par fermentation bactérienne colique étant faible à ces doses.

SORBITOL

Sucre d'origine végétale, utilisé comme laxatif (Microlax, solution rectale ; Sorbitol Delalande, sachets à 5 g pour suspension buvable).

Indications

Constipation (formes entérales et rectales).

SPECTINOMYCINE

Liste I.

Antibiotique de la famille des aminosides, apparenté à la streptomycine. Spécialité : Trobicine, en flacons pour préparation injectable de 2 g.

Indication

Limitée à la blennorragie gonococcique aiguë en raison de la fréquence des résistances acquises.

Posologie

2 à 4 g en injection IM.

SPIRONOLACTONE

Liste I.

Syn : spiro lactone. Groupe de stéroïdes ayant une structure proche de celle de l'aldostérone et doués d'un effet antagoniste de cette hormone par compétition tubulaire rénale. La spironolactone est utilisée pour son action diurétique et d'épargne potassique (risque d'hyperkaliémie). Nombreuses spécialités et génériques : en comprimés à 25, 50 et 75 mg ; Soludactone (canrénoate de potassium), en ampoules à 100 et 200 mg. La spironolactone est présente dans plusieurs associations : Aldactazine, Practazin, Aldalix, Spiroctazine. L'éplérénone (Inspra) est un anti-aldostérone d'action plus spécifique (moindre affinité pour les récepteurs à la progestérone et aux androgènes).

Indications

1. Œdèmes des cirrhoses, insuffisance cardiaque, œdèmes résistants aux traitements traditionnels (syndromes néphrotiques).
2. Paralysie périodique familiale (en raison de leur action hyperkaliémiant).
3. Pour l'éplérénone, réduction du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent.

Posologie

Alldactone : 25 à 300 mg/j. Soludactone : 100 à 200 mg, 4 fois par jour.
 Inspira : 25 à 50 mg/j.

Contre-indications

Hyperkaliémie, insuffisance rénale.

Voir Médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

Effets indésirables

Effet anti-androgène (risque de gynécomastie et d'impuissance).
 Risque d'hyperkaliémie.

STATINES

Liste I.

Hypolipémiants dotés d'une activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase. Inhibent la synthèse intracellulaire du cholestérol, stimulent les récepteurs des LDL cholestérol et en augmentent le nombre, ce qui permet l'épuration du LDL cholestérol plasmatique et la baisse du cholestérol total, de l'apoprotéine B, des triglycérides et une augmentation modérée du HDL cholestérol, une amélioration du rapport cholestérol total/HDL. Les statines sont efficaces seules ou associées avec un chélateur d'acides biliaires, en complément d'un régime adapté et assidu. Spécialités : les principales statines disponibles sont présentées dans le tableau 87.

Tableau 87. — Statines.

DCI	SPÉCIALITÉS	PRÉSENTATION	POSOLOGIE
Atorvastatine	Tahor	cp à 10, 20, 40 et 80 mg	10 à 80 mg/j
Fluvastatine	Fluvastatine EG	cp à 20 et 40 mg	20 à 80 mg/j
	Fractal, Lescol	cp à 20, 40 et 80 mg	
Pravastatine	Elisor, Vasten	cp à 10, 20 et 40 mg	10 à 40 mg/j
Rosuvastatine	Crestor	cp à 5, 10 et 20 mg	10 à 40 mg/j
Simvastatine	Simvastatine EG	cp à 10, 20 et 40 mg	20 à 40 mg/j
	Lodales	cp à 20 et 40 mg	
	Zocor	cp à 5, 20 et 40 mg	

Indications

1. Prévention des complications associées à l'hypercholestérolémie (hypercholestérolémies pures, type IIa, ou mixtes, type IIb), lorsqu'un régime adapté et assidu s'est révélé insuffisant (voir p. 956). Toutes les statines (hormis la rosuvastatine) montrent un bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire :

a) en prévention secondaire ou avec un haut risque cardiovasculaire : la valeur cible du LDL cholestérol est inférieure à 1 g/l ;

b) en prévention primaire : sans facteur de risque, la valeur cible du LDL cholestérol est inférieure à 2 g/l. Avec un facteur de risque, elle est au-dessus de 1,9 g/l. Avec deux facteurs de risque, elle est au-dessus de 1,6 g/l et avec plus de deux facteurs de risque, au-dessus de 1,3 g/l.

Ces effets sont obtenus avec la pravastatine (en prévention primaire et secondaire), la simvastatine (en prévention secondaire). Cette efficacité n'est pas démontrée pour l'artovastatine, la fluvastatine.

2. Hypercholestérolémie familiale homozygote : atorvastatine, rosuvastatine, simvastatine en association à d'autres traitements (LDL aphérèse).

Posologie

10 mg/j au début. Augmenter éventuellement la posologie quotidienne de 10 mg tous les mois sans dépasser 40 mg/j (artovastatine et simvastatine jusqu'à 80 mg/j).

Contre-indications

Grossesse. Allaitement. Insuffisance hépatique sévère.

Effets indésirables

Augmentation des transaminases. Une élévation supérieure à 3 fois la normale doit faire interrompre le traitement. Myalgies. Surveillance systématique de la créatine phosphokinase (CPK) : interrompre le traitement si le taux dépasse 5 fois la normale.

Interactions médicamenteuses

Éviter d'associer les médicaments ayant un métabolisme hépatique. Association déconseillée avec les fibrates.

STÉRILISATION

On désigne sous ce terme les nombreuses méthodes utilisables pour tuer les germes microbiens. Outre la simple ébullition qui peut à la rigueur suffire, on distingue les méthodes physiques et les méthodes chimiques.

1. Méthodes physiques

a) Chaleur sèche : les objets de verrerie et de porcelaine, ainsi que les instruments, peuvent être stérilisés à la chaleur sèche, par exemple au four Pasteur, par un séjour de 30 minutes à 170 °C.

b) Chaleur humide (stérilisation proprement dite) : à l'autoclave, séjour de 20 minutes à 110 °C ou 120 °C. Utilisée principalement pour la plupart des solutés injectables, des milieux de culture (sauf le sérum coagulé), des objets de pansements et récipients bouchés.

c) Tyndallisation : chauffage discontinu 3 jours de suite, 1 heure à 70 °C (méthode officielle en France pour les solutés injectables thermolabiles) ; efficacité discutée.

d) Pasteurisation : chauffer à 70-72 °C et refroidir rapidement. Conserver à l'abri de l'air. Stérilisation momentanée, évite des fermentations.

e) Filtration-stérilisation : à l'aide de filtres à pores très fins (méthode très utilisée à l'étranger pour les solutés injectables).

f) Rayons UV (lampes germicides).

Aucune des méthodes ci-dessus ne permet de stériliser le matériel de perfusion et de transfusion sans provoquer la formation de pyrogènes : aussi, il est recommandé d'utiliser les nécessaires vendus stériles et sans pyrogènes, non récupérables, à jeter après emploi.

2. Méthodes chimiques

a) Antiseptiques à usage externe (voir ce mot) d'efficacité inégale. Leur emploi dans les préparations injectables et les produits d'alimentation est, dans la majorité des cas, proscrit en France.

b) Acide peracétique : pour la désinfection-stérilisation des matériels et dispositifs médicaux non autoclavables (endoscopes, générateurs d'hémodialyse, prothèses biologiques...).

c) Agents tensio-actifs (Surfanios) pour le bionettoyage des surfaces (salles d'opération, chambres stériles).

STIMULATEUR CARDIAQUE

Syn : pace-maker, entraînement électrosystolique interne permanent. Générateur électrique destiné à suppléer l'activité électrique spontanée transmise depuis le sinus aux oreillettes aux ventricules. Le générateur est relié aux cavités cardiaques (1 à 3) qu'il écoute et stimule par un à trois sondes intracardiaques, introduites par voie sous-clavière. Le boîtier du générateur est implanté devant ou derrière le muscle pectoral. Les générateurs sont équipés de piles au lithium, dont la durée de fonctionnement varie de 6 à 10 ans.

Le mode de fonctionnement des stimulateurs cardiaques est précisé par 3 à 4 lettres. La première et la deuxième lettre indiquent les cavités successivement stimulées et écoutées : A pour auriculaire, V pour ventriculaire et D pour les deux, auriculaire et ventriculaire. Le mode de stimulation est identifié par la troisième lettre, I pour Inhibé (mode sentinelle), T pour déclenché (mode archaïque qui n'est plus utilisé) et D pour les deux (mode permettant la synchronisation du ventricule sur l'oreillette). L'impulsion électrique délivrée par le générateur est bloquée lorsqu'il détecte une activité électrique spontanée (onde P et/ou QRS). La fréquence de décharge du générateur est le plus souvent asservie à un paramètre physiologique utilisant un capteur d'activité mécanique (déplacement dans l'espace) ou de ventilation ; ce mode est identifié par la lettre R. Les modes de fonctionnement les plus fréquents sont AAIR et DDDR.

La surveillance des stimulateurs cardiaques est assurée par télémetrie permettant de connaître le niveau de charge des piles, l'intégrité des sondes et de programmer les paramètres de stimulation cardiaque (fréquence minimale et maximale, délai auriculo-ventriculaire, mode de stimulation). De nombreuses fonctions sont offertes par les stimulateurs cardiaques modernes, notamment une fonction Holter, ou des fonctions de prévention de la fibrillation auriculaire.

Les stimulateurs cardiaques peuvent être biventriculaires : une sonde supplémentaire stimule la paroi latérale du ventricule gauche via le sinus coronaire. Ce mode de stimulation permet de corriger un asynchronisme interventriculaire et/ou un asynchronisme de contraction intraventriculaire gauche.

Un appareillage dérivé peut délivrer des chocs électriques (voir Défibrillateur implantable).

Indications

Bloc auriculo-ventriculaire du 2^e ou 3^e degré, exceptionnellement du 1^{er} degré. Dysfonction sinusale. Insuffisance cardiaque réfractaire avec dysfonction ventriculaire gauche sévère et allongement de QRS de 160 ms (indication de stimulation triple chambre). Cardiomyopathies hypertrophiques obstructives.

Complications

1. Immédiates : identiques à celles des défibrillateurs (voir p. 121).

2. Retardées : Fracture ou déplacement de sonde. Infection du boîtier et/ou de la sonde endocavitaire, avec ou sans septicémie et endocardite tricuspide nécessitant l'ablation du matériel, sous couvert d'une stimulation externe temporaire en cas de dépendance vis-à-vis de l'entraînement électrosystolique. Exceptionnellement usure prématurée des piles (surveillance semestrielle et tenue d'un carnet).

Conseils pratiques aux porteurs de stimulateurs

Garder sur soi le carnet de surveillance, notamment lors des déplacements en avion. Contre-indication de l'imagerie par résonance magnétique. Éviter les interférences avec les plaques à induction, le bistouri électrique, la lithotritie, les téléphones mobiles ainsi que les sports violents.

STREPTOKINASE

Liste I.

Enzyme protéolytique extrait des milieux de culture de certaines souches de streptocoque hémolytique capable d'activer le plasminogène de l'organisme en plasmine (la plasmine est le facteur principal de la fibrinolyse) que l'on peut utiliser dans le traitement des thromboses vasculaires. L'effet du traitement est suivi sur la détermination du taux de fibrinogène plasmatique, qui doit être aux alentours de 1 g/l, et du temps de lyse des euglobulines, qui doit être inférieur à 30 minutes. L'effet thérapeutique est limité dans le temps et en intensité par la disponibilité en substrat (plasminogène) : le risque de surdosage est minime, sauf en cas de transfusion de plasma frais simultané. Il faut toujours y associer un traitement anticoagulant, car la streptokinase est dépourvue d'action préventive sur de nouvelles thromboses. Les traitements itératifs ne sont en principe pas possibles, en raison de l'apparition constante d'anticorps immuns. Spécialité : Streptase, en flacons de lyophilisat titrant 250 000, 750 000 et 1 500 000 UI à conserver à + 4 °C.

Indications et posologie

1. Infarctus du myocarde à la phase aiguë : 1 500 000 unités administrées en 1 heure, le plus précocement possible au cours des 12 premières heures (intérêt de commencer la perfusion au cours du transport : thrombolyse pré-hospitalière).

2. Thromboses artérielles, thromboses veineuses sus-hépatiques : 5 000 UI/h en infusion locale intravasculaire au contact du caillot.

3. Embolies pulmonaires, thromboses auriculaires sur valve artificielle : 250 000 UI par voie IV en 30 minutes, puis 100 000 UI/heure pendant 24 heures.

4. Désobstruction de shunts artério-veineux : 5 000 à 10 000 UI, en 20 minutes par voie IV.

Contre-indications

Celles des thrombolytiques en général (voir ce mot). Traitement par streptokinase récent. Terrain atopique.

STRONTIUM (RANÉLATE DE)

Liste I.

Agit sur le tissu osseux en augmentant la réplication des précurseurs des ostéoblastes et la synthèse du collagène d'une part, et en diminuant la différenciation des ostéoclastes et leur activité de résorption. Spécialité : Protelos, granulés pour suspension buvable (2 g).

Indications

Ostéoporose post-ménopausique, au cours de laquelle il réduit le risque de fractures vertébrales et de hanche.

Posologie

Un sachet de 2 g dilués dans un verre d'eau, en une seule prise par voie orale au moment du coucher, de préférence au moins deux heures après le dîner, en raison de la diminution de l'absorption par les aliments, le lait et les produits dérivés. Le traitement est destiné à être utilisé de manière chronique.

Effets indésirables

Limités et peu fréquents : céphalées, troubles gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée...) ou réactions d'hypersensibilité cutanée.

SUCRALFATE

Anti-ulcéreux par fixation en milieu acide sur les protéines du cratère ulcéreux, et par absorption de la pepsine et des sels biliaires. Les mêmes actions semblent exister dans les œsophagites ulcérées. Par ailleurs, augmente de façon diffuse la cytoprotection gastrique. Spécialités : Ulcar, Kéal, Sucralfate, en comprimés et sachets pour suspension buvable à 1 g.

Indications

Ulcères gastro-duodénaux. Œsophagite par reflux.

Posologie

1 g, 30 minutes avant chacun des 3 repas et au coucher. En traitement d'entretien, 1 g matin et soir.

Effets indésirables

Constipation. Risque d'encéphalopathie dans l'insuffisance rénale chronique sévère, et de déplétion phosphorée lors des prises au long cours, du fait de l'aluminium qu'il libère dans l'estomac.

Interactions médicamenteuses

Retard et/ou diminution d'absorption de la phénytoïne, des antivitaminas K, de la digoxine. Respecter un délai de 2 heures entre la prise de sucralfate et celle de toute médication orale. La prescription simultanée d'un antisécrétoire ou d'un anti-acide est illogique, car le sucralfate n'est actif qu'en milieu acide.

SULFADOXINE-PYRIMÉTHAMINE

Liste I.

Association d'un sulfamide à longue durée d'action à la pyriméthamine. Spécialité : Fansidar, en comprimés et ampoules injectables de 2,5 ml, dosés à 0,5 g de sulfadoxine et 0,025 g de pyriméthamine.

Indications

Traitement curatif des souches de paludisme (*Plasmodium falciparum*) résistantes à d'autres thérapeutiques. Des chimiorésistances à cette association existent, en particulier en Asie du sud-est, en Amérique du Sud et en Afrique centrale et de l'Est.

Posologie

Cure unique de 1/2 comprimé ou 1/2 ampoule IM/10 kg de poids ; 3 comprimés en une prise chez l'adulte.

Incidents et accidents

Contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. Accidents cutanés exceptionnels, mais graves des sulfamides-retard (Syndrome de Lyell). Anémie mégaloblastique (pyriméthamine).

SULFAMIDES

Liste I.

Composés synthétiques ayant une action bactériostatique. Les antibiotiques, beaucoup plus maniabiles en ont considérablement diminué l'emploi. Seule la sulfadiazine (Adiazine) est encore disponible en comprimés à 500 mg.

1. Mode d'action : inhibition de synthèse d'acide folique par compétition avec l'acide para-aminobenzoïque (PABA).

2. Pharmacocinétique : absorption digestive satisfaisante (sauf pour les formes locales) ; bonne diffusion tissulaire, y compris dans le LCR ; métabolisme hépatique et élimination principalement rénale.

3. Les sulfamides sont actuellement utilisés en association :

- a) avec la triméthoprine (voir Sulfamide-triméthoprine) ;
- b) avec la pyriméthamine (voir Sulfadoxine-pyriméthamine) ;
- c) avec l'acide 5 aminosalicylique (voir Sulfasalazine).

SULFAMIDE-TRIMÉTHOPRIME

Liste I.

L'association du sulfamide et de triméthoprine (voir ce mot) cumule les effets antifoliques du premier (inhibition de synthèse d'acide folique par compétition avec l'acide para-aminobenzoïque) et du second (blocage de la conversion du dihydrofolate en tétrahydrofolate). L'effet antifolique n'est normalement sensible que sur le métabolisme des micro-organismes. Il n'a pas de traduction habituelle sur les cellules de l'organisme, sauf en cas de carence préalable en folates (malnutrition, alcoolisme chronique) et en cas de grossesse. Cette association synergique et bactéricide permet d'obtenir un antibactérien de large spectre.

1. Pharmacocinétique : bonne absorption digestive ; bonne diffusion tissulaire, y compris dans la prostate et le LCR ; élimination surtout rénale.

2. Spectre utile : streptocoque, staphylocoque, méningocoque, gonocoque, entérobactéries (sauf *Serratia*), *Haemophilus ducreyi*, *Listeria*, *Nocardia*, *Chlamydia*, *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium*, toxoplasme. Inactif sur pyocyanique, streptocoque D, tréponème, mycoplasme, anaérobies.

Le rapport triméthoprine/sulfamide est de 1/5 permettant d'obtenir le rapport antibactérien optimal de 1/20 dans l'organisme. Spécialités : Bactrim, comprimés associant 400 mg de sulfaméthoxazole et 80 mg de triméthoprine (400 mg/80 mg) et en suspension pédiatrique 200 mg/40 mg par cuillère-mesure ; Bactrim Forte, en comprimés à 800 mg/160 mg.

Indications et posologie

1. Infection urinaire, urétrite, prostatite, shigellose, chancre mou, nocardiose, lymphogranulomatose vénérienne, infections ORL, salmonellose (typhoïde), listériose, toxoplasmose (sauf encéphalite des immunodéprimés) : 30/6 mg/kg/j à 45/9 mg/kg/j.

2. Infections à *Pneumocystis carinii* :

- a) en traitement curatif, 100/20 mg/kg/j ;
- b) en traitement préventif, 10/2 mg/kg/j.

Contre-indication

Grossesse (toute la durée).

Effets indésirables

Toxicité hématologique : leucopénie, Parfois agranulocytose, thrombopénie, anémie hémolytique chez les sujets déficitaires en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Accidents cutanés : érythème noueux, toxidermie pouvant aller jusqu'au syndrome de Lyell. Accidents urinaires liés à la formation de cristaux qui doivent être prévenus par des boissons abondantes.

Voir Médicaments et allaitement, p. 396.

SULFASALAZINE

Liste II.

Association de sulfadiazine et d'acide 5-aminosalicylique. Très peu absorbée dans le grêle. Au niveau colique, les enzymes bactériens libèrent d'une part, l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) qui est partiellement absorbé et d'autre part, la sulfapyridine presque entièrement absorbée. L'acide 5-aminosalicylique est la fraction active dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La sulfapyridine aurait une action sur certains rhumatismes inflammatoires. Spécialité : Salazopyrine, en comprimés de 500 mg. Voir aussi Mésalazine.

Indications et posologie

1. Poussées aiguës de la maladie de Crohn dans sa forme colique : 4 à 6 g/j.
2. Rectocolite hémorragique en traitement d'entretien : 2 g/j.
3. Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante : 500 mg (1 comprimé) au début, puis augmenter par paliers hebdomadaires en 4 semaines jusqu'à 2 g/j.

Contre-indications

Hypersensibilité aux sulfamides et salicylés. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Nourrissons. Prudence en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

Effets indésirables

1. Potentialise l'action des anticoagulants de type coumarinique et des sulfamides hypoglycémiants.
2. Nausées, anorexie, céphalées sont fréquentes. Réactions d'hypersensibilité. Pancréatite. Lupus induit. Anémies hémolytiques immuno-allergiques, neutropénies, thrombopénie, méthémoglobinémie. Exceptionnelles aplasies médullaires. Oligospermie. Risque théorique de carence en folates. La majorité, mais pas la totalité, de ces effets est due à la sulfapyridine.

SULFATE DE MAGNÉSIUM

Induit une vasodilatation avec abaissement des résistances vasculaires systémiques et cérébrales. Présenté en ampoules injectables IV à 1,5 et 3 g.

Indication et posologie

1. Prévention des récurrences de crises convulsives dans l'éclampsie (les données ne sont pas assez précises dans la pré-éclampsie) : dose de charge de 4 g par voie IV en 15 minutes, suivie d'un relais par perfusion à la dose de 1 g/h. Surveiller le taux de magnésium plasmatique en cas de traitement prolongé ou itératif.
2. Torsades de pointes : bolus intraveineux de 2 g en IV lente, puis perfusion continue de 3 à 20 mg/minute.

Contre-indications

Trouble de la conduction (électrocardiogramme systématique). Insuffisance rénale. Association aux inhibiteurs calciques.

Effets indésirables

Risque d'arrêt cardiorespiratoire : administrer 1 g en IV de gluconate de calcium (antagoniste du magnésium).

SULFURE DE SÉLÉNIUM

Liste I.

Spécialité : Selsun, en émulsion à 2,5 %, associé à des produits détergents. Utilisé dans les dermatoses séborrhéiques du cuir chevelu, en frictions et dans le traitement des épidermomycoses en badigeons cutanés (pityriasis versicolor). Il est actuellement supplanté par les azolés (Kétoconazole, Terbinafine).

SULPIRIDE

Liste II.

N-[(éthyl-1-pyrrolidinyl-2]-méthyl)-méthoxy-2-sylfamoyl-5-benzamide. Parenté chimique avec le métoclopropamide (anti-émétique). Psychotrope original, à la fois neuroleptique (à fortes doses, syndromes extrapyramidaux) et antidépresseur, moins puissant mais n'ayant pas les inconvénients des tricycliques (action cholinergique, danger en cas d'ingestion de doses massives), ni ceux des IMAO (incompatibilités). Spécialités : Dogmatil et Synédil, en gélules à 50 mg, comprimés de 200 mg, ampoules dosées à 100 mg (usage IM exclusif), et soluté buvable à 25 mg/cuillère à café.

Indications et posologie

1. Comme tranquillisant et/ou antidépresseur : 100 à 200 mg/j.
2. Neuroleptique antipsychotique majeur : traitement d'attaque d'un état psychiatrique aigu, 400 à 600 mg/j, sous couvert d'un anti-parkinsonien.

Effets indésirables

Chez la femme en période d'activité génitale, il entraîne souvent une aménorrhée, parfois une galactorrhée ; chez l'homme, peut survenir une gynécomastie. Comme tous les psychotropes, il peut être à l'origine d'une baisse de potentialités sexuelles et de prises de poids considérables.

SYNERGISTINES

Liste I.

Famille d'antibiotiques proche des macrolides (voir ce mot) par le spectre.

1. Mode d'action : inhibition de la synthèse protéique par fixation sur la sous-unité 50S des ribosomes.
 2. Mode de résistance naturelle (impermeabilité de la paroi) ; acquise (modification de la cible ribosomale).
 3. Pharmacologie : absorption digestive correcte, bonne diffusion tissulaire et osseuse, pas de passage méningé, élimination biliaire.
 4. Spectre d'activité : staphylocoque, streptocoque, pneumocoque, méningocoque, gonocoque ; *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, Mycoplasme.
- Spécialité : Pyostacine (pristinamycine), en comprimés à 250 et 500 mg.

Indications

Infection à germe sensible surtout staphylococcique, notamment ORL, pulmonaire, cutanée, ostéo-articulaire. Relais oral des infections sévères à ces germes. Prophylaxie d'endocardite (allergie à la pénicilline).

Posologie

- 2 à 3 g/j chez l'adulte.
50 à 100 mg/kg/j chez l'enfant.

Effets indésirables

Bonne tolérance dans l'ensemble. Troubles digestifs, éruptions cutanées. Voir Médicaments et allaitement, p. 396.

SYNOVIORTHÈSE

Procédé thérapeutique visant à détruire la synoviale articulaire pathologique à l'aide d'une ou plusieurs injections de produits radio-actifs (^{32}P , ^{198}Au , ^{90}Y , ^{169}Er) qui sont des émetteurs bêta, d'acide osmique à 1 ou 2 %. Les résultats les plus constants sont obtenus avec ^{198}Au .

Indications

Manifestations mono ou oligo-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde, synovites récidivantes, arthropathies hémophiliques. Chez les sujets en période d'activité génitale, préférer l'acide osmique aux radio-isotopes.

TACROLIMUS

Liste I.

Immunosuppresseur extrait de *Streptomyces tsukubaensis* (apparentés aux macrolides). Réduit la production d'interleukine 2, via celle de l'activité phosphatase de la calcineurine. Spécialités : Prograf, en gélules à 0,5, 1 et 5 mg et ampoules injectables à 5 mg ; Advagraf, Prograf, en gélules LP à 0,5, 1 et 5 mg ; Protopic, pommade à 0,03 % (enfants de plus de 2 ans) et 0,1 % (adultes).

Indications et posologie

1. Prévention du rejet en transplantation hépatique et rénale ; traitement des rejets corticorésistants en transplantation d'organes :

a) traitement d'attaque, selon indication et associations : 0,1 à 0,3 mg/kg/j (voie orale), 0,01 à 0,1 mg/kg/j (voie veineuse) ;

b) la dose d'entretien orale est ajustée pour obtenir des concentrations plasmatiques entre 5 et 15 ng/ml. La posologie et la concentration plasmatique visée sont adaptées selon deux facteurs : le délai par rapport à la transplantation et l'existence d'effets secondaires notamment d'une insuffisance rénale.

2. Dermate atopique en cas de résistance ou d'effets indésirables aux traitements classiques et en l'absence de toute surinfection virale (contre-indication formelle) : en application 2 fois par jour.

Effets indésirables

1. Nombreuses interactions médicamenteuses : ciclosporine (association contre-indiquée), diurétiques, macrolides, melphalan, antifongiques imidazolés, danazol, inducteurs enzymatiques (phénobarbital, carbamazépine, hydantoïnes, rifampicine), aminosides, amphotéricine B, et les protecteurs gastriques (sels d'aluminium).

2. Immunodépression chronique : risque infectieux (voir tableau 147, p. 750), contre-indication aux vaccins utilisant des virus vivants, risque de développement d'un syndrome lymphoprolifératif et autres néoplasies, nécessité de transfuser des produits sanguins irradiés.

3. Réduction de la fonction rénale, hyperkaliémie isolée, hyperglycémie, manifestations neuropsychiques (tremblements, paresthésies, agitation, myoclonies, céphalées), pancytopénie, myalgies, arthralgies, réactions allergiques, troubles digestifs (diarrhée, nausées), nécrolyse épidermique.

TAMOXIFÈNE

Liste I.

Anti-œstrogène par inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol à son récepteur, a un effet œstrogénique partiel sur certains tissus (endomètre, os, foie : facteurs de la coagulation, lipides). Spécialités : Tamoxifène, Nolvadex, Oncotam Gé, Kessar Gé, en comprimés à 10 ou 20 mg ; Tamofène, en comprimés à 10, 20 ou 30 mg.

Indications et posologie

Carcinome mammaire, en traitement adjuvant pour la prévention des récurrences (20 mg/j, en une ou deux prises, pendant 5 ans) ou dans les formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique (20 à 40 mg/j, en une ou deux prises).

Contre-indications

Grossesse et allaitement.

Effets indésirables

1. Augmentation du risque de thromboses veineuses profondes et de l'effet des anticoagulants oraux.
2. Anomalies endométriales : risque de cancer de l'endomètre multiplié par 4 après 50 ans, épaississement par atrophie glandulo-kystique, hypertrophie des polypes et fibromes.
3. Anomalies hépatiques, bouffées de chaleur, prurit vulvaire, éruption cutanée, alopécie, troubles visuels, cataracte.
4. Chez la femme non ménopausée : risque de grossesse (par effet d'hyperstimulation ovarienne), kystes ovariens, élévation importante des taux d'œstrogènes circulants, ménométrorragies pouvant nécessiter la mise au repos des ovaires.

TAXANES

Liste I.

Antinéoplasiques extraits de l'écorce et des baies de l'if américain (*Taxus brevifolia*) ou européen (*Taxus baccata*). Agissent par inhibition de la dépolymérisation des microtubules lors de mitose. Spécialités : Taxol et Paxene (paclitaxel), solution injectable IV à 6 mg/ml en flacons de 5, 16,7, 25 et 50 ml ; Taxotere (docétaxel), en solution injectable par voie IV (flacons de 20 et 80 mg).

Indications et posologie

En association avec d'autres cytotoxiques.

1. Paclitaxel : cancers de l'ovaire, du sein, du poumon (non à petites cellules), sarcome de Kaposi associé au SIDA. Perfusion IV de 175 mg/m^2 en 3 heures par cycles de 3 semaines.
2. Docétaxel : cancers du sein, du poumon (non à petites cellules), de la prostate, de l'estomac, et des voies aérodigestives supérieures. Perfusion IV de 75 à 100 mg/m^2 par cycles de 3 semaines.

Effets indésirables

Réactions d'hypersensibilité (éruption, bronchospasme) lors des premières perfusions. Troubles de la conduction (paclitaxel). Toxicité hématologique, hépatique (cytolyse), neuropathie périphérique sensitive, troubles gastro-intestinaux, nausées, alopécie.

Contre-indication

Grossesse.

TÉICOPLANINE

Liste I.

Antibiotique glycopeptidique semi-synthétique actif sur les cocci à Gram positif, staphylocoques, streptocoques, entérocoques. Son spectre et son mode d'action sont proches de ceux de la vancomycine (voir ce mot). Demi-vie plasmatique longue (de 70 à 100 heures). Élimination rénale. Diffusion tissulaire bonne dans la peau, l'os, les poumons, les leucocytes, nulle dans le LCR. Spécialité : Targocid, en ampoules injectables IM ou IV à 200 et 400 mg.

Indications

Infections staphylococciques ou streptococciques sévères dues à des bactéries résistantes aux pénicillines ou survenant chez des patients intolérants à ces antibiotiques, en particulier en état de neutropénie.

Posologie

Dose de charge de 6 à 10 mg/kg toutes les 12 heures pendant les 2 ou 3 premiers jours du traitement, puis 6 à 10 mg/kg/j en une perfusion lente ou une injection IM. Réduire les doses en cas d'insuffisance rénale (voir p. 384).

Effets indésirables

Douleurs au point d'injection ; éruption cutanée. La tolérance rénale et cochléaire semble bonne.

TÉMOZOLOMIDE

Syn : méthazolastone. Antimitotique de la classe des alkylants ayant une très bonne diffusion hémato-encéphalique. Spécialité : Témodal, gélules à 5, 20, 100, 140, 180 et 500 mg.

Indications

Glioblastomes de stade II à IV, en association ou après traitement radiothérapique.

Posologie

200 mg/m²/j en une prise cinq jours de suite une fois par mois. En cas de chimiothérapie préalable, la première cure est faite à dose réduite (50 mg/m²/j), pour atteindre 200 mg/m² progressivement lors des cures suivantes selon la tolérance hématologique.

Effets indésirables

Ceux des alkylants : toxicité hématologique (pancytopénie), nausées et vomissements.

Contre-indication

Grossesse.

TÉNECTÉPLASE

Liste I.

Thrombolytique de troisième génération dérivée du t-PA, à demi-vie prolongée susceptible d'être administré en bolus. Affinité pour la fibrine 14 fois supérieure à celle du t-PA natif, ce qui permet d'obtenir une reperfusion plus rapide et une plus faible déplétion en fibrinogène. Spécialité : Métalyse, solution injectable IV à 10 000 U/10 ml (5 mg/ml).

Indications

Voir Thrombolytiques, p. 337.

Posologie

Infarctus myocardique aigu avant la 6^e heure : bolus IV unique (adapté au poids avec une dose maximale de 50 mg) en 10 secondes environ. Associé à l'acide acétylsalicylique IV et l'héparine non fractionnée ou l'énoxaparine. Incompatible avec des solutés glucosés.

Contre-indications, effets indésirables

Voir Thrombolytiques, p. 337.

TÉNIPOSIDE

Liste I.

4-déméthyl-épipodophyllotoxine. VM-26. Dérivé semi-synthétique de *Podophyllum peltatum*. Utilisé en thérapeutique oncologique : inhibe la synthèse des protéines du fuseau et bloque le cycle cellulaire en métaphase. Demi-vie plasmatique de 24 heures. Élimination urinaire. Spécialité : Vumon (disponible aux États-Unis), en ampoules injectables à 50 mg pour l'usage IV strict.

Indications

Lymphomes non hodgkiniens, tumeurs solides du sein, des voies urinaires, du système nerveux central, en association à d'autres drogues.

Posologie

En général, dose unique hebdomadaire ou mensuelle selon l'usage isolé ou associé : 50 à 100 mg/ml en perfusion IV stricte.

Incidents et accidents

Toxicité hématologique, alopecie, troubles digestifs. La tolérance est cependant assez bonne.

TERBINAFINE

Liste I.

Antifongique de synthèse de la classe des allylamines possédant in vitro un large spectre d'activité : les dermatophytes, les autres filamenteux comme *Aspergillus sp.*, les champignons dématiés, les champignons dimorphiques et les levures. Fortement liée aux protéines plasmatiques, elle diffuse rapidement dans le derme et atteint des concentrations élevées dans les follicules pileux, les cheveux et la peau riche en sébum et dans l'ongle. La demi-vie est d'environ 17 heures. L'excrétion est essentiellement urinaire sous forme métabolisée. Spécialités : Lamisil et génériques, comprimé à 250 mg et topiques locaux à 1 %.

Indications

Onychomycoses, dermatophyties étendues et résistantes aux antifongiques habituels.

Posologie

Par voie orale : 250 mg, 1 fois par jour, avant un repas ou loin des repas. La durée du traitement dépend du type et de la localisation de l'infection.

Par voie locale : 1 à 2 applications par jour, pendant 1 à 4 semaines, sur les lésions unguéales.

Contre-indications

Insuffisances hépatique et rénale sévères, femme enceinte, allaitement.

Effets indésirables

Rares et le plus souvent bénins : troubles digestifs, réactions cutanées qui peuvent parfois être sévères (nécrolyse épidermique, lupus érythémateux, psoriasis), hépatotoxicité et troubles hématologiques. Interaction médicamenteuse avec la rifampicine.

TERLIPRESSINE

Liste I.

Acétate de terlipressine. Réduit la pression portale dans l'hypertension portale par vasoconstriction dans le territoire porte. Spécialité : Glypressine, solution injectable à 1 mg/5 ml.

Indications

Traitement d'urgence des hémorragies digestives par rupture des varices œsophagiennes.

Posologie

Un bolus intraveineux toutes les 4 heures pendant 48 heures, ajusté au poids corporel (1,5 mg entre 50 et 70 kg). Le traitement peut être prolongé au-delà de 48 heures, jusqu'à 5 jours si la tolérance le permet.

Contre-indications

Choc septique, grossesse. Prudence après 70 ans, dans l'insuffisance rénale chronique, l'asthme et l'insuffisance respiratoire, l'insuffisance vasculaire cérébrale ou périphérique, la coronarite, les troubles du rythme cardiaque, l'hypertension artérielle.

Effets indésirables

Graves : poussée hypertensive, bradycardie, insuffisance coronaire aiguë, insuffisance cardiaque gauche.

THALIDOMIDE

Liste I.

N-phthalimidoglutarimide. Tranquillisant dont les effets tératogènes, phocomé-lies en particulier, ont interrompu la commercialisation en 1962. Des travaux plus récents confèrent à ce médicament un intérêt dans certaines indications dermatologiques et comme substance antiangiogénique (intérêt antitumoral). Spécialité : Thalidomide, en gélules à 50 et 100 mg. Distribution exclusive par les Pharmacies des Hôpitaux, selon une procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU). La lénalidomide (voir ce mot) est un composé très proche par ses effets et ses indications.

Indications et posologie

1. Lupus érythémateux discoïde, en cas d'échec des antipaludéens de synthèse : 100 mg/j, voire 200 mg en l'absence de réponse après 2 mois. Traitement d'entretien de 25 à 100 mg/j.

2. Aphtoses bipolaires et maladie de Behçet : 100 à 400 mg/j pendant 5 jours, puis dose d'entretien de 25 à 100 mg/j.

3. Lèpre (érythème noueux) : 400 mg/j, puis traitement d'entretien de 25 à 100 mg/j.

4. Myélomes réfractaires et/ou en rechute après au moins une ligne de traitement par les alkylants, ou d'emblée chez les sujets de plus de 65 ans ou non éligibles pour un traitement intensif : 200 mg/j en traitement continu (en association avec le melphalan et la prednisone discontinus).

5. D'autres indications telles l'érythème polymorphe, les pemphigoides bulleuses, la rectocolite hémorragique et surtout la maladie de Crohn, les formes cutanées de la maladie du greffon contre l'hôte, sont en cours d'étude.

Effets indésirables

1. Effet tératogène (voir p. 390).
2. Neuropathies périphériques (électromyogramme avant le début du traitement, répété après 6 mois, puis tous les ans).
3. Thromboses veineuses (surtout en association avec la dexaméthasone). Ce risque de thrombose conduit à recommander un traitement prophylactique par aspirine ou héparine de bas poids moléculaire, en présence de facteurs de risques tels que l'âge, les antécédents de thrombose, une forte masse tumorale, l'association à un traitement par la dexaméthasone, une chimiothérapie ou l'érythropoïétine.
4. Somnolence, constipation.

Contre-indication

Grossesse.

THÉOPHYLLINE

Base xanthique (1,3 diméthylxanthine).

Spécialités : formes à biodisponibilité courte, en comprimés à 0,10 g et en ampoules injectables à 0,24 g, ne permettant pas de maintenir une imprégnation médicamenteuse pendant plus de 4 heures à taux efficace. Nombreuses présentations et génériques (Euphylline, Théostat, Dilatrane, etc.) en comprimés de 50 à 400 mg, suppositoires à 350 mg, sirop à 1 %, formes à biodisponibilité prolongée permettant une imprégnation médicamenteuse à taux efficace pendant 12 heures.

Pharmacologie. Métabolisme hépatique par le système microsomial. Demi-vie courte chez l'adulte (en moyenne 4 heures) mais grande variabilité individuelle, en fonction de l'âge (demi-vie allongée chez l'enfant), en fonction de l'état d'induction microsomale (demi-vie raccourcie chez fumeurs et avec le phénobarbital), en fonction du pH pour certaines formes pharmaceutiques, en fonction d'interactions médicamenteuses (demi-vie allongée si prise concomitante d'érythromycine). La fourchette entre les taux sanguins assurant un effet thérapeutique (10 à 20 µ/ml) et le taux toxique (à partir de 30 µ/ml) est étroite.

Propriétés. Action bronchodilatatrice majeure. Augmentation de l'ordre de 30 % de la force de contraction diaphragmatique.

Indications

Traitement de fond de l'asthme et des bronchopathies chroniques obstructives.

Posologie

Traitement de fond : 10 à 15 mg/kg/j en moyenne chez l'adulte et de 10 mg/kg/j chez l'enfant ; éviter l'emploi au-dessous de 3 ans.

Incidents

Vertiges, céphalées, malaises, nausées. Crises convulsives pouvant être mortelles. Arythmies cardiaques.

Voir Médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384 et Dosages sanguins des médicaments, p. 373.

THERMOTHÉRAPIE PROSTATIQUE

Méthode de traitement de l'adénome prostatique constituant une alternative à la chirurgie lorsque celle-ci est contre-indiquée. La prostate est chauffée jusqu'à 49 °C par une émission de micro-ondes, générées par voie transrectale ou transurétrale. Le traitement est applicable en ambulatoire sans anesthésie.

Indications

Troubles obstructifs objectifs et subjectifs liés à un adénome prostatique chez des patients à haut risque chirurgical ou à l'opposé chez des patients « jeunes » redoutant l'éjaculation rétrograde post-chirurgicale.

Résultats

50 % d'amélioration objective et subjective des symptômes.

THIOGUANINE

Liste I.

Antipurique à rapprocher de la 6-mercaptopurine (voir ce mot). Spécialité : Lanvis, en comprimés à 40 mg. Utilisée pour le traitement des leucémies aiguës myéloïdes (traitement d'entretien : 2 mg/kg/j). Nécessité d'une surveillance hématologique stricte.

THIOPENTAL

Liste II.

Hypnotique barbiturique d'action immédiate à usage anesthésiologique. Puissant dépresseur respiratoire, nécessitant un contrôle des voies aériennes et de la ventilation. Spécialisé : Nesdonal, sous forme d'un lyophilisat. Reconstituée, la solution à 25 mg/ml est la plus utilisée. Une solution plus concentrée est toxique en cas d'injection accidentelle extravasculaire. Des concentrations plus faibles (12,5 mg/ml) sont utilisées chez l'enfant.

Indications

1. Induction de l'anesthésie générale intraveineuse, notamment dans la séquence d'induction rapide avec de la succinylcholine.
2. État de mal convulsif résistant aux autres traitements (phénytoïne ou phénobarbital).
3. Hypertensions intracrâniennes réfractaires des traumatismes crâniens graves.

Posologie

3 à 5 mg/kg lors de l'induction. Cet hypnotique n'est pas adapté à l'entretien de l'anesthésie générale (accumulation).

Contre-indications

1. Absence de matériel de ventilation et impossibilité de maintenir la perméabilité des voies aériennes.
2. Porphyries : risque de déclenchement de poussées avec paralysie, crises convulsives.
3. Réactions d'histaminolibération.

4. Précaution d'emploi chez le sujet âgé, hypotension artérielle, état de choc (réduction des doses avec titration sous contrôle rapproché de la pression artérielle).

Effets indésirables

1. Généraux : manifestations respiratoires à type de toux, de spasme laryngé ou de bronchoconstriction ; histaminolibération se traduisant par un simple érythème ou une baisse plus ou moins importante de la pression artérielle (corrigée par l'injection de vasopresseurs comme l'éphédrine ou la phényléphrine) ; dépression myocardique.

2. Locaux : escarres (administration extravasculaire), ischémie du membre en aval de l'injection en cas d'administration accidentelle intra-artérielle pouvant conduire à l'amputation.

THIOPHOSPHAMIDE

Liste I.

Tri-éthylène-thiophosphoramide. Agent alcoylant intervenant dans la synthèse de l'ADN, utilisé dans le traitement de certaines tumeurs malignes. Spécialité : Thiotépa, en flacons à 15 mg pour injections IM, IV ou intracavitaires.

Indications

Tumeurs solides, notamment du sein et de l'ovaire et de la vessie. Maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens.

Posologie

Par voie IM ou IV à la dose de 0,2 mg/kg soit chaque jour (cures de 4 à 10 jours séparées par des intervalles de 6 à 8 semaines), soit chaque semaine de façon prolongée, comme élément d'une polychimiothérapie.

Peut également s'injecter localement dans les épanchements séreux néoplasiques (10 à 30 mg/injection) et en instillation vésicale (30 à 40 mg par instillation, laisser en place 2 heures).

Une surveillance hématologique stricte s'impose.

Effet secondaire

Hypoplasie médullaire.

Contre-indications

Grossesse, hypoplasie médullaire, insuffisance rénale importante.

THIOSULFATE DE SODIUM

Syn : hyposulfite de sodium. Spécialité : Hyposulfène (Rosaphytopharma), solution à injectable à 20 %.

Indications

Intoxication par les produits cyanogènes : nitroprussiate de sodium, nitriles. Intoxication cyanhydrique grave, en complément de l'hydroxocobalamine avec laquelle il ne doit pas être mélangé.

Intoxication par les oxydants : permanganate de potassium bichromate, hypochlorite.

Posologie

Intoxication par les produits cyanogènes : chez l'adulte, de 8 à 12,5 g par voie IV lente ; chez l'enfant, 0,41 mg/kg par voie IV lente.

Intoxication par les oxydants : 50 ml d'une solution à 20 % en administration per os uniquement.

THROMBOLYTIQUES

Substances naturelles ou semi-synthétiques, activant de manière directe ou indirecte le plasminogène en plasmine. La plasmine lyse le caillot en transformant la fibrine insoluble en produits de dégradation solubles. Actifs à la fois sur le plasminogène circulant et lié au thrombus, la streptokinase (activateur indirect du plasminogène) et l'urokinase (activateur direct) sont les thrombolytiques de première génération. L'activateur tissulaire du plasminogène est un thrombolytique de deuxième génération (altéplase) ; sa spécificité pour la fibrine n'est que relative et n'a pas annulé le risque hémorragique. La nécessité d'une désobstruction rapide du vaisseau occlus a conduit au développement des thrombolytiques de troisième génération, ayant une demi-vie prolongée après administration en bolus (ténecteplase). Les thrombolytiques de deuxième et troisième génération ont la capacité d'activer préférentiellement le plasminogène lié au thrombus, propriété réduisant théoriquement le risque hémorragique.

Voir Activateur du plasminogène, Altéplase, Streptokinase, Ténecteplase, Urokinase.

Indications

1. Infarctus du myocarde à la phase aiguë, préférentiellement dans les 3 heures suivant l'apparition des symptômes et jusqu'à la 12^e heure si le patient ne peut pas bénéficier d'un transfert rapide à un centre d'angioplastie primaire, en association à l'aspirine et l'héparine.

2. Embolie pulmonaire aiguë massive avec instabilité hémodynamique.

3. Occlusions artérielles périphériques aiguës.

4. Accident ischémique cérébral constitué avant la 3^e heure (activateur du plasminogène).

5. Occlusion des cathétères veineux centraux et thromboses des shunts artério-veineux.

Contre-indications

1. Absolues : dissection aortique, péricardite aiguë, syndromes hémorragiques en cours ou récents (< 6 mois), antécédent d'accident vasculaire cérébral au cours des 6 derniers mois, intervention chirurgicale majeure ou biopsie d'un organe parenchymateux au cours des 2 derniers mois.

2. Relatives : hypertension artérielle sévère non contrôlée, diathèse hémorragique connue, insuffisance hépatique, néoplasie, grossesse, post-partum, endocardite bactérienne.

Effets indésirables

Syndromes hémorragiques graves digestifs et cérébro-méningés.

THYMORÉGULATEURS

Syn : normothymiques. Le chef de file de cette classe est représenté par les sels de lithium (voir ce mot) prescrits dans les formes typiques des troubles bipolaires, soit à titre curatif lors d'accès maniaques, soit à titre préventif afin d'éviter la récurrence des accès maniaques ou dépressifs. En cas de contre-indication, de résistance, d'intolérance à la lithiothérapie, ou dans certaines formes mineures, mixtes ou à cycles rapides, la carbamazépine ou le valpromide peut être bénéfiques (voir ces mots).

THYROCALCITONINE

Liste II.

Syn : calcitonine. Hormone sécrétée chez l'homme par les cellules C de la thyroïde (cellules parafolliculaires). Polypeptide de 32 acides aminés, dont la structure a été déterminée chez l'homme, le porc et le saumon. Bloque la résorption ostéoclastique et la libération du calcium osseux. Spécialités : voir les différentes formes, naturelles ou synthétiques, présentées dans le tableau 88.

Tableau 88. — Thyrocalcitonines.

TYPE (ORIGINE)	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION (UNITÉS MRC OU MG/FLACON)	VOIE
Synthèse (saumon)	Cadens	Sol inj à 50 et 100 UI	SC, IM, IV
Synthèse (saumon)	Calcitonine GNR	Sol inj à 50 et 100 UI	SC, IM, IV
Synthèse (saumon)	Calsyn	Sol inj à 50 et 100 UI	SC, IM, IV
Synthèse (humaine)	Cibacalcine	Sol inj à 0,25 et 0,5 mg/flacon	SC, IM, IV
Synthèse (saumon)	Miacalcic	Sol inj à 50 UI	SC, IM, IV

Indications et posologie

1. Prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez des patients avec une (ou des) fracture(s) ostéoporotique(s) récente(s) : 100 UI (0,25 mg) par jour ou 50 UI (0,25 mg) 2 fois par jour, par voie SC ou IM, pendant 2 à 4 semaines.

2. Maladie de Paget : 100 UI/j, par voie SC ou IM (ou 50 UI, 3 fois par semaine au minimum) pour une durée en fonction de la réponse du patient.

3. Hypercalcémie d'origine maligne : 100 UI toutes les 6 à 8 heures, par voie SC ou IM, ou en perfusion IV après réhydratation. Augmentation possible jusqu'à 400 UI toutes les 6 à 8 heures si nécessaire.

Effets indésirables

Nausées. Éruption cutanée ou flush. Apparition d'anticorps anticalcitonine.

THYROTROPINE ALFA

Liste I.

Thyréostimuline hypophysaire recombinante, utilisée pour détecter la présence de tissu thyroïdien résiduel après chirurgie et ¹³¹I dans les cancers thyroïdiens différenciés. Spécialité : Thyrogen, solution injectable à 0,9 mg/ml. L'élévation du taux de thyroglobuline sous Thyrogen prouve l'existence de tissu résiduel.

TIAGABINE

Liste I.

Anti-épileptique, agoniste GABAergique. Augmente la concentration intracérébrale du GABA. Spécialité : Gabitril, en comprimés à 5, 10 et 15 mg.

Indications

Épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, en association avec un autre traitement antiépileptique (adultes et enfants jusqu'à 12 ans).

Posologie

Dose initiale de 7,5 à 15 mg/j, en augmentant par paliers hebdomadaires jusqu'à la dose de 30 à 50 mg/j.

Contre-indications

1. Absolues : insuffisance hépatique sévère.
2. Relatives : épilepsies généralisées, en particulier les formes idiopathiques comportant des absences et le syndrome de Lennox-Gastaut, ou formes apparentées.

Effets indésirables

Légers : vertiges, fatigue, somnolence.

TICLOPIDINE

Liste I.

Anti-agrégant plaquettaire ; inhibe l'agrégation induite par l'adénosine diphosphate. Allonge le temps de saignement et réduit l'adhésivité plaquettaire. Spécialité : Ticlid, en comprimés de 250 mg.

Indications

Traitement anti-agrégant plaquettaire en cas d'allergie au clopidogrel et ne pouvant être traités par aspirine.

Posologie

250 à 500 mg/j.

Contre-indications

Anomalies constitutionnelles ou acquises de l'hémostase. Ulcère digestif.

Effets indésirables

Toxicité hématologique avec risque d'aplasie médullaire nécessitant une surveillance de la numération globulaire et plaquettaire tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois du traitement : arrêt si neutrophiles $< 1\,500/\text{mm}^3$ et plaquettes $< 100\,000/\text{mm}^3$. Réactions immunologiques de tous types.

TILQUINOL-TILBROQUINOL

Liste I.

Association de deux dérivés méthylés de la quinoléine (7-bromo-5-méthyl-8-quinoléinol et 5-méthyl-8-quinoléinol). Antiamibien de contact, non diffusible, actif sur les trophozoïtes d'amibe dans la lumière colique uniquement. Spécialité : Intétrix, en gélules associant 100 mg de tilquinol et 200 mg de tilbroquinol.

Indications

Amibiase intestinale de l'adulte, en complément d'un amoebicide tissulaire nitro-imidazolé, ou seul pour déparasiter un porteur asymptomatique de trophozoïtes ou kystes d'amibes pathogènes (*Entamoeba histolytica*) dépistées à l'examen de selles.

Posologie

2 gélules matin et soir pendant 10 jours.

Effets indésirables

Rares augmentations transitoires des transaminases ; neuropathies périphériques ou atteinte du nerf optique en cas d'utilisation très prolongée.

TINIDAZOLE

Liste I.

Antibiotique de la famille des nitro-imidazolés. Activité antimicrobienne (anaérobies), amœbicide et trichomonacide. Spécialité : Fasigyne, en comprimés de 500 mg.

Indications et posologie

Chez l'adulte :

1. Infections à *Trichomonas vaginalis* et lambliaze : 2 g, soit 4 comprimés, en 1 seule prise.
2. Amibiase intestinale aiguë, hépatique (amœbicide tissulaire) : 1,50 à 2 g/j, en 1 seule prise pendant 3 à 4 jours.

Incidents et accidents

Effet antabuse, légers troubles digestifs.

Contre-indications

Grossesse, allaitement, enfants. Intolérance aux dérivés imidazolés.

TIOPRONINE

Liste I.

(RS)-N-(2-mercaptopropionyl)glycine. Dérivé thiolé proche de la D-pénicillamine. Antirhumatismal d'action lente, de mécanisme moléculaire non déterminé. Possède de plus un effet litholytique (calculs rénaux de L-cystéine), par formation de complexes solubles tiopronine-cystéine. Spécialité : Acadione, en comprimés à 250 mg.

Indications

Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Traitement de la lithiase cystinique.

Posologie

0,5 à 2 g/j.

Effets secondaires

Proches de ceux de la D-pénicillamine (voir ce mot), mais pas de sensibilité croisée automatique avec ce produit.

TOLCAPONE

Liste I.

Inhibiteur de la catéchol-O-méthyl-transférase (I-COMT). Spécialité : Tasmar, comprimés à 100 mg. Prescription réservée aux spécialistes en neurologie.

Indications

Maladie de Parkinson, en complément d'une association lévodopa-bensérazide ou lévodopa-carbidopa, après échec d'un autre inhibiteur de COMT : 300 mg/jour en 3 prises, exceptionnellement 600 mg.

Contre-indications

Signes d'atteinte hépatique, antécédents de syndrome malin des neuroleptiques, phéochromocytome, dyskinésies.

Effets indésirables

Dyskinésies, hépatite potentiellement mortelle. Doser les transaminases tous les 15 jours la première année, arrêt immédiat du médicament si elles dépassent la normale.

TOPIRAMATE

Liste I.

Antiépileptique et antimigraineux. Spécialité : Epitomax, en gélules à 15, 25 et 50 mg et en comprimés à 50, 100 et 200 mg.

Indications et posologie

1. Épilepsies partielles et des crises généralisées tonico-cloniques, en association avec les autres anti-épileptiques lorsqu'ils sont insuffisamment efficaces : débuter par une dose de 1 mg/kg/j et l'augmenter par paliers d'une semaine jusqu'à 200 à 600 mg/j (adultes), 6 à 9 mg/kg/j (enfants).

2. Traitement de fond de la migraine : 25 mg en une prise le soir pendant 1 semaine, puis augmenter cette dose quotidienne de 25 mg chaque semaine, voire plus si le patient ne tolère pas l'adaptation posologique ; dose totale journalière recommandée de 50 à 100 mg en 2 prises.

Contre-indications

Hypersensibilité connue aux sulfamides. Association avec le millepertuis.

Effets indésirables

Risque de formation de calculs rénaux. Troubles neurosensoriels et psychiques. Interférence avec contraception œstroprogestative et acide valproïque.

TOXINE BOTULIQUE

Liste I.

Neurotoxine produite par *Clostridium botulinum*. Connue depuis des siècles pour ses propriétés paralysantes (le poison des Borgia). On l'utilise aujourd'hui comme inhibiteur de neurotransmission (blocage de libération d'acétylcholine). Spécialités en ampoules injectables : Botox (50 et 100 U), Xeomin (100 U), Dysport (500 U), Neurobloc (2 500, 5 000 et 10 000 U).

Indications

Blépharospasme, hémispasme facial, torticolis spasmodique.

Posologie

Spécifique à chacun des produits. Les injections ne doivent être effectuées que par un médecin ayant l'expérience de ce produit et le plus souvent sous contrôle électromyographique.

Effets indésirables

Par surdosage ou diffusion du produit : signes de botulisme atténués (voir p. 760 et tableau 191, p. 1269).

TRACHÉOTOMIE

Ouverture chirurgicale de la partie antérieure de la trachée. L'introduction d'une canule dans l'orifice ainsi créé court-circuite les voies aériennes supérieures et réduit l'espace mort anatomique ; par l'accès direct à la trachée et aux bronches, la trachéotomie permet facilement leur désobstruction et la pratique de la ventilation artificielle, notamment lors d'un sevrage difficile. Lorsqu'elle est programmée, il s'agit d'une intervention chirurgicale effectuée en salle d'opération ou au lit du malade en service de réanimation. Toutes les précautions d'asepsie sont respectées. Elle peut être chirurgicale par abord direct de la trachée ou bien indirecte par ponction percutanée de la trachée avec l'introduction d'un dilateur pour permettre le placement de la canule.

Indications

1. Obstacle haut situé sur les voies aériennes lorsque l'intubation n'est pas possible ou ne peut être maintenue (traumatismes graves de la face, en post-opératoire de chirurgie du larynx ou de l'oropharynx notamment).
2. En relais de l'intubation lorsqu'une ventilation prolongée est nécessaire ou quand le sevrage de la ventilation s'avère long et difficile avec possibles troubles de la déglutition (réanimation neurologique notamment).

Incidents et accidents

Déplacement accidentel de la canule nécessitant sa remise en place immédiate. Obstruction de la canule par un bouchon de sécrétions (humidification insuffisante, aspirations de mauvaise qualité) imposant le dégonflement immédiat du ballonnet et le changement de la canule. Hémorragies muqueuses (lors des aspirations) ou par ulcération d'un vaisseau du cou (tronc brachiocéphalique) pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Fistules œsotrachéales, sténoses trachéales secondaires après décanulation (laser, chirurgie).

L'infection locale ou pulmonaire est prévenue par la désinfection régulière des voies aériennes supérieures, l'asepsie des manœuvres de changement de canule et d'aspiration.

TRAITEMENTS LOCAUX EN DERMATOLOGIE

I. SOLUTIONS ANTISEPTIQUES

Voir p. 65.

II. TOPIQUES FLUIDES ET MOUS

1. Les crèmes sont des émulsions, le plus souvent huile dans eau, lavable à l'eau (parfois eau dans l'huile), de maniement facile. Elles sont fluides, peu irritantes et elles conviennent sur les lésions aiguës et sèches. Les principes actifs sont variables selon l'action recherchée : antiseptique, antibiotique, antimycosique, anti-inflammatoire, réductrice.

2. Les pommades contiennent un corps gras qui sert de véhicule (axonge, cérat frais...) à un principe actif dont la pénétration est meilleure dans cette galénique en raison de son pouvoir couvrant. Elles sont actives sur les lésions sèches, kératosiques ; elles sont contre-indiquées sur des lésions humides et suintantes (plis par exemple).

3. Les lotions et gels (liquides) comportent une quantité moins grande de corps gras et plus importante d'eau. Souvent hydro-alcooliques, elles peuvent être mal tolérées en cas d'excoriations.

4. Les pâtes à l'eau contiennent une poudre inerte, de l'eau et de la glycérine. Elles sont peu irritantes et elles conviennent sur des lésions eczématisées.

III. QUELQUES PRINCIPES DE THÉRAPEUTIQUE LOCALE

1. Le choix de la galénique du topique est déterminé par l'aspect clinique, la localisation et la puissance désirée du traitement.

2. Dans le cas de traitement irritant, celui-ci doit être d'abord appliqué sur une zone restreinte ; en cas de bonne tolérance, on peut appliquer le produit sur toute la zone à traiter.

3. Éviter les prescriptions de produits actifs multiples.

4. Le mélange de différentes spécialités est déconseillé, la qualité des excipients sera modifiée dans un sens imprévisible.

5. Avant tout traitement par les corticoïdes, une lésion doit être asséchée et désinfectée.

6. Dans les plis, la tolérance cutanée est moins bonne que sur les convexités : éviter les produits irritants.

7. Si on utilise un antibiotique localement, il vaut mieux choisir un antibiotique non administrable par voie générale : néomycine (mais pouvoir allergisant connu), bacitracine, polymyxine.

8. Ne jamais administrer en topique les antihistaminiques, les anesthésiques locaux, les sulfamides, car ils sont potentiellement allergisants.

9. La prescription locale concomitante d'iode et de mercure est incompatible. Elle risque d'induire une érythrodermie.

IV. CHEZ LE NOUVEAU-NÉ ET LE NOURRISSON

La couche cornée est mince et la barrière cutanée est moins efficace que chez l'adulte. Les prescriptions locales doivent en tenir compte. Certains topiques sont contre-indiqués chez le nourrisson tels que le bore et ses dérivés. Chez le nourrisson, l'iode en application locale, les applications de solution alcoolisée sont contre-indiquées dans la crainte d'absorption par voie transcutanée. Lorsqu'un produit actif est absorbé, il faut soigneusement évaluer la concentration du produit appliqué et l'importance de la surface d'application, et rechercher les signes d'une action systémique, voire d'une intoxication. Les accidents neurologiques survenus avec un talc contaminé par des quantités trop fortes d'hexachlorophène justifient ces précautions.

TRANSFUSION SANGUINE

L'organisation de la transfusion sanguine (collecte, préparation, qualifications, distribution des produits sanguins labiles, formation et recherche) est placée depuis 1998 sous la responsabilité de l'Établissement français du sang (EFS), et des quatorze centres régionaux en dépendant. Les produits sanguins stables dépendent pour leur production du Laboratoire français des biotechnologies (LFB) ; leur distribution est celle de produits pharmaceutiques.

Les compétences liées à la sécurité des produits sanguins dépendent de l'Agence française pour la sécurité sanitaire et des produits de santé (AFSSAPS). Les procédures mises en place diffèrent selon qu'il s'agit de produits sanguins labiles (concentrés de globules rouges, plaquettes, plasma frais congelé), dépendant de l'hémovigilance, ou stables (fractions coagulantes, immunoglobulines, albumine), dépendant de la pharmacovigilance.

Le don de sang est régi par la loi du 21 juillet 1952. Ses principes sont le bénévolat, le volontariat, l'absence de profit à tous les échelons, du prélèvement à la distribution. Il est ouvert à tout individu, en bonne santé, âgé de 18 à 60 ans. La législation française fixe le nombre de prélèvements de sang total maximal par an à 5 chez l'homme et à 3 chez la femme. Chaque donneur doit se soumettre à un examen et un entretien médical pour éliminer une contre-indication au don du sang et reconnaître les sujets appartenant à un groupe à risque de transmission de maladies infectieuses : sujets transfusés ; séjour depuis moins de 4 mois dans des zones considérées comme à risque endémique pour le paludisme ; séjour prolongé dans un pays concerné par l'endémie d'encéphalopathie spongiforme bovine (Grande-Bretagne).

1. Le prélèvement du donneur est de 300 à 450 ml de sang sur 75 ml d'une solution de citrate phosphate dextrose (CPD).

2. Chaque don est soumis à des contrôles biologiques obligatoires : hémocrite, groupe ABO-Rh, sérologie syphilitique, antigène Hbs, anticorps anti-HBc et anti-VHC, sérologie VIH et HTLV, transaminases (ALAT). Dans certains cas particuliers : anticorps anti-CMV et anti-*Plasmodium falciparum*.

3. Ce sang total est fractionné en produits labiles (globules rouges, plaquettes sanguines, plasma frais congelé) ou en produits de fractionnement du plasma (albumine p. 16, immunoglobulines, fibrinogène, facteur VIII plasmatique, facteur IX plasmatique, fraction coagulante PPSB p. 106, proconvertine, antithrombine III) (voir chacun de ces mots).

4. Les systèmes d'extraction extracorporels (aphérèses) permettent d'obtenir en outre des produits sanguins spécifiques : concentrés unitaires plaquettaires, concentrés de granulocytes, plasma (standard ou de donneurs immunisés), cellules souches hématopoïétiques (après mobilisation sanguine).

I. PRODUITS SANGUINS LABILES

Voir Globules rouges, Plaquettes sanguines, Plasma.

Incidents et accidents

Les deux accidents principaux de transfusion sont l'allo-immunisation (voir à chacun des produits) et la transmission d'agents infectieux.

1. La transmission d'agents infectieux latents chez le donneur est virtuellement possible, malgré les critères cliniques et biologiques de sécurité des dons, si celui-ci est effectué entre la contamination du donneur et l'apparition de signes cliniques et biologiques de l'infection. Il ne concerne que les produits labiles. Ce risque résiduel est de 1 pour 1 000 000 pour le virus de l'hépatite B, 1 pour 2 350 000 pour le VIH, 1 pour 7 700 000 pour l'hépatite C, 1 pour 200 000 pour les bactéries, non évalué mais quasi inexistant pour la syphilis. Le paludisme transfusionnel est prévenu par l'exclusion du don de tout sujet métropolitain ayant séjourné en zone d'endémie dans les 4 mois qui suivent son retour et, après ce délai, par le contrôle sérologique du donneur. Le risque de transmission du Parvovirus n'a de conséquence réelle que chez les sujets en état d'immunodépression ou atteints d'anémie hémolytique chronique (voir p. 1577).

La procédure de déleucocytation systématique des produits labiles doit encore diminuer le risque de transmission virale, de même qu'elle restreint celui de transmettre le virus HTLV1, le cytomégalovirus, et le risque théorique et non démontré chez l'homme de transmission d'agents infectieux non conventionnels.

2. L'accident bactérien majeur est le choc toxinique lié à une bactériémie chez le donneur lors du prélèvement (*Yersinia enterocolitica*) ou à une souillure bactérienne lors des conditionnements : révélé par un syndrome cholériforme avec frissons, collapsus cardiovasculaire, il est habituellement gravissime. Ce risque est prévenu par le maintien contrôlé de la chaîne du froid tout au long des procédures de préparation et de distribution des produits sanguins labiles : tout produit réchauffé doit être rapidement transfusé ou restitué à l'établissement de transfusion ; ne jamais remettre au réfrigérateur un produit sanguin ayant été réchauffé mais non utilisé.

3. Autres accidents :

a) précoces : frissons et hyperthermie (révèlent en général l'immunsation antileucoplaquettaire dans le système HLA : utiliser des globules lavés) ; surcharge cardio-circulatoire ; hypocalcémie par intoxication citratée ;

b) tardifs : hémosidérose en cas de transfusions abondantes répétées (anémies chroniques par insuffisance médullaire, thalassémie...).

II. PRODUITS SANGUINS STABLES

Ces produits sont actuellement assimilés à des médicaments et sont soumis aux mêmes règles de sécurité industrielle, d'autorisation de mise sur le marché de distribution (pharmacies) et de sécurité d'utilisation (pharmacovigilance). La préparation des produits stables issus du don du sang est un monopole dépendant du Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB). Les produits issus d'autres sources extractives (collections de placentas) ou de synthèse (biotechnologie, protéines recombinantes) ne sont pas soumis à ce monopole.

Voir Albumine, Antiprotéases, Facteurs de coagulation, Fibrinogène, Immuno-globulines.

TRANSPLANTATION CARDIAQUE

Le développement de la transplantation cardiaque depuis l'utilisation de la ciclosporine est freiné par la pénurie actuelle de greffons. On utilise le greffon issu d'un patient en état de mort cérébrale (voir p. 1162).

Indications

Insuffisances cardiaques intractables par traitement médical et/ou chirurgical. Les indications sont à discuter en milieu spécialisé, avant l'âge de 60 ans.

Résultats

Résultats fonctionnels excellents. Pourcentage de survie de 80 % à 1 an et de 50 à 60 % à 5 ans. Pronostic dominé par :

1. le risque de rejet (dépisté par la biopsie endomyocardique et l'échocardiogramme ; l'IRM pourrait permettre de supprimer les biopsies systématiques) ;
2. le risque infectieux (favorisé par les immunosuppresseurs) ;
3. l'athérosclérose des coronaires du greffon.

TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

Méthode de traitement des maladies du foie à un stade évolué. L'intervention comporte le prélèvement du foie sur le donneur en état de mort cérébrale (voir p. 1162), l'ablation du foie du patient et la greffe proprement dite. Possibilité d'effectuer un prélèvement d'un lobe hépatique (gauche ou droit) chez un donneur vivant apparenté. Effectuée dans quelques centres hautement spécialisés.

Indications

1. Chez l'enfant : atrésie des voies biliaires extra-hépatiques ; maladies métaboliques (déficit en alpha-1-antitrypsine) ; cholestases familiales progressives.

2. Chez l'adulte : cirrhose décompensée (virale ou alcoolique), avec ascite réfractaire, syndrome hépatorénal, encéphalopathie hépatique, hémorragies digestives incontrôlables, insuffisance hépatocellulaire ; cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive (en cas d'ictère intense ou de cirrhose décompensée) ; hépatite fulminante

(encéphalopathie hépatique et taux de prothrombine inférieur à 20 %) ; carcinome hépatocellulaire sur cirrhose (en cas de tumeur unique de moins de 5 cm ou au maximum trois tumeurs de moins de 3 cm) ; rarement, maladie de Wilson, déficit en alpha-1-antitrypsine, hémochromatose (en cas de cirrhose décompensée). À discuter habituellement avant l'âge de 65 ans.

Résultats

Après transplantation, un traitement immunodépresseur est nécessaire (corticostéroïdes, azathioprine, ciclosporine, tacrolimus). Le pourcentage de survie à un an est supérieur à 80 %, toutes indications confondues. Les échecs sont dus principalement à un rejet, à des complications infectieuses, vasculaires, ou biliaires, ou plus tardivement à l'apparition de tumeurs malignes. Une deuxième transplantation peut être proposée en de cas de rejet chronique ou de récurrence de la maladie initiale sur le transplant.

TRANSPLANTATION INTESTINALE

L'intestin grêle d'un sujet en état de mort cérébrale (voir p. 1162) peut être transplanté isolément (avec ou sans le côlon droit) ou en association avec le foie, éventuellement l'estomac, le duodéno-pancréas, sans différences notables dans les résultats. Seule la négativité du « cross-match » est exigée. Globalement, 50 % des patients survivent à 3 ans, avec le plus souvent un intestin grêle fonctionnel. Ces résultats ont été obtenus avec le renforcement de l'immunosuppression, grâce au tacrolimus.

Indications

Insuffisance intestinale chronique définitive, surtout après résection du grêle. Pseudo-obstruction intestinale chronique et autres troubles moteurs sévères du grêle. Affections constitutionnelles de la muqueuse intestinale.

Compte tenu des résultats excellents de la nutrition parentérale totale à domicile (voir p. 20), les indications doivent être mûrement posées, après échec ou impossibilité de tentatives médicales ou chirurgicales d'augmentation des capacités du grêle restant. Les complications hépatiques graves de la nutrition parentérale pour grêle court sont une des meilleures indications actuelles.

Complications

1. Une ou deux entérostomies permettent de déceler précocement les rejets aigus, traités par l'augmentation des doses de tacrolimus, bolus de méthylprednisolone et au besoin sérum anti-lymphocytaire ou anti-CD3.

2. Le rejet chronique est défini par une endartérite fibrosante sous-muqueuse.

3. Une réaction du greffon contre l'hôte (voir p. 729) est rare et modeste.

4. Les complications sont infectieuses (cytomégalovirus surtout), néoplasiques (lymphomes à virus Epstein-Barr). Une décontamination digestive et une antibioprophylaxie systémiques sont systématiquement réalisées en péri-opératoire, mais n'évitent pas toujours une septicémie.

TRANSPLANTATION PULMONAIRE

La transplantation pulmonaire est proposée depuis 1981 aux patients atteints d'insuffisance respiratoire grave. Les améliorations techniques ont permis d'en élargir progressivement les indications aux différentes maladies respiratoires. On utilise des greffons issus de patients en état de mort cérébrale (voir p. 1162), et exceptionnellement à partir de donneurs vivants (transplantations lobaires). La survie est de 50 % à 5 ans (Registre International 2007).

Techniques chirurgicales

1. Transplantation cardio-pulmonaire (1981). Elle garde actuellement peu d'indications.

2. Transplantation pulmonaire unilatérale (1983).

3. Transplantation pulmonaire bilatérale en bloc (1986) et séquentielle (1989).

4. Transplantation lobaire (1990).

5. Bipartition pulmonaire (1993).

Doit être encadrée par une immunosuppression majeure (voir Immunosuppresseurs).

Indications

1. Handicap respiratoire grave (pronostic de vie estimé à 18 mois), lié à une bronchopathie chronique obstructive, une mucoviscidose, une pneumopathie interstitielle, une hypertension artérielle pulmonaire jusqu'à l'âge de 60 ans.

a) La transplantation pulmonaire bilatérale est indiquée chez les patients infectés et chez les patients porteurs d'hypertension artérielle pulmonaire.

b) La transplantation pulmonaire unilatérale est indiquée dans l'emphysème et dans les pneumopathies interstitielles.

2. Les alternatives à la transplantation pulmonaire sont la réduction de volume pulmonaire pour l'emphysème et les perfusions de vasodilatateurs (prostacycline intraveineuse) pour l'hypertension artérielle pulmonaire.

Immunosuppression

Basé sur les corticoïdes, les anticalcineurines (ciclosporine ou tacrolimus), les antinucléotides (azathioprine ou mycophénolate mofétil), les anti-mTORs (sirolimus ou évérolimus).

Complications

1. Précoces, dominées par l'œdème de re-perfusion, le rejet aigu parenchymateux, les complications bronchiques (déhiscence), l'infection broncho-pulmonaire bactérienne, virale ou fongique.

2. À long terme, la bronchiolite oblitérante, expression du rejet chronique, est responsable d'une insuffisance respiratoire obstructive plus ou moins sensible au traitement immunodépresseur ; elle compromet le pronostic vital.

3. Lymphomes post-transplantation dans 10 % des cas.

TRANSPLANTATION RÉNALE

Méthode de traitement des néphropathies chroniques parvenues au stade terminal par la greffe d'un rein prélevé soit sur un donneur vivant (en règle générale apparenté), soit le plus souvent sur un sujet en état de mort cérébrale (voir p. 1162).

Choix du greffon

Le choix du greffon s'effectue en tenant de la compatibilité dans les groupes A, B, O et HLA-DR entre donneur et receveur. C'est l'Agence de la Biomédecine qui coordonne en France la liste d'attente de greffe. Avant la transplantation, la réaction de « cross-match » destinée à rechercher chez le receveur la présence d'anticorps cytotoxiques dirigés contre le donneur est réalisée.

Acte chirurgical

Il consiste en l'implantation du greffon dans une fosse iliaque et en la réalisation des anastomoses artérielle (artère rénale du greffon, artère iliaque), veineuse (veine rénale du greffon-veine iliaque), urinaire (urétéro-vésicale ou urétéro-urétérale).

Traitement immunosuppresseur

L'immunosuppression fait appel selon des modalités variables aux corticostéroïdes, à l'azathioprine, à la ciclosporine, au tacrolimus, au mycophénolate mofétil, au sirolimus ou à l'évérolimus, aux immunoglobulines antilymphocytaires, aux anticorps monoclonaux chimériques dirigés contre le récepteur de l'interleukine-2 (basiliximab) ou aux anticorps recombinants humanisés antagonistes du récepteur de l'interleukine-2 (daclizumab).

Résultats

À 1 an, 90 % des transplantés ont un fonctionnement normal ou satisfaisant du greffon. Les échecs précoces ou tardifs (par néphropathie chronique d'allogreffe) nécessitent une remise en dialyse et une nouvelle transplantation. Une surveillance régulière des transplantés est indispensable en raison du risque infectieux et des complications néoplasiques que favorisent les traitements immunosuppresseurs au long cours.

TRASTUZUMAB

Liste I.

Anticorps monoclonal recombinant dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER-2), surexprimé dans 20 à 30 % des cancers primitifs du sein. Spécialité : Herceptin, en solution injectable IV à 10 mg/ml (flacons de 15 ml).

Indications

Cancer du sein métastatique exprimant HER-2.

Posologie

Perfusion hebdomadaire IV lente de 4 mg/kg la 1^{re} semaine (90 minutes), puis 2 mg/kg (30 minutes) les semaines suivantes ou administration toutes les 3 semaines : 1^{re} dose de 8 mg/kg (90 minutes), puis 6 mg/kg (90 minutes) toutes les 3 semaines, pendant 1 an ou jusqu'à progression de la maladie.

Effets indésirables

Réactions au cours de la perfusion : manifestations allergiques, dyspnée, hypotension, râles sibilants, bronchospasme, tachycardie, urticaire, angio-œdème. Troubles digestifs, insuffisance cardiaque.

TRIENTINE

Syn : tri-éthylène-tétramine, TRIEN. Chélateur non soufré, proche de l'EDTA et du DTPA, qui présente une affinité particulière pour le cuivre. Spécialité : Trientine Univar, capsules à 300 mg.

Indications et posologie

Maladie de Wilson, voir p. 643.

Effets indésirables

Agueusie, gastrite, aplasie médullaire, anémie sidéroblastique (rares).

TRIGLYCÉRIDES À CHAÎNE MOYENNE

Esters du glycérol, comportant des acides gras à chaîne moyenne, soit comprise entre 8 et 12 atomes de carbone : acide octanoïque (C8), décanoïque (C10), dodécanoïque (C12). Ces substances ont pour propriété essentielle d'être absorbées par voie portale et non par voie lymphatique, sans formation de chylomicrons, sans émulsion biliaire préalable. Spécialité : Liprocol, en boîte d'1 litre contenant 80 % de triglycérides estérifiés par des acides gras C8, C10, C12 (valeur calorique : 9 000 kcal/1 000 ml).

Indications

Mal digestions et malabsorptions lipidiques (déficit biliaire, pancréatique externe, stéatorrhées, abétalipoprotéïnémie, entéropathie exsudative, lymphangiectasies intestinales).

Posologie

1,5 à 2 g/kg/j dans l'alimentation conventionnelle.

TRIHÉXYPHÉNIDYLE

Liste I.

Antiparkinsonien de synthèse. Spécialités : Artane, en comprimés à 2 mg et 5 mg, en ampoules injectables à 10 mg, en gouttes à 4 % ; Artane LP, en comprimés à 15 mg.

Indications

Maladie de Parkinson. Divers spasmes musculaires (torticolis spasmodique, spasme facial...).

Posologie

Débuter par 4 prises de 1 mg/j. Diminuer ou augmenter progressivement la dose suivant le résultat atteint et la tolérance. Posologie optimale : entre 2 et 20 mg/j, en prises fractionnées. Le traitement doit être continu. Associer de faibles doses de scopolamine en cas de tremblement marqué, ou d'atropine en cas de rigidité importante.

Incidents

Rarement sérieux (vertiges, vomissements ou réactions confusionnelles), nécessitant l'arrêt du traitement. Parfois, au début du traitement, sécheresse de la bouche, nausées, troubles visuels.

TRINITRINE ET DÉRIVÉS NITRÉS

Liste I.

Vasodilatateur veineux, diminuant le retour veineux au cœur et le travail cardiaque par diminution du volume ventriculaire. Améliore l'irrigation des couches sous-endo-cardiques. Antispastique au niveau des coronaires. La baisse de la pression capillaire

fait des dérivés nitrés un traitement efficace de l'insuffisance ventriculaire gauche. Les spécialités disponibles figurent dans le tableau 89. Le nicorandil (Adancor, comprimés à 10 et 20 mg ; Ikorel, en comprimés à 10 et 20 mg) a un effet vasodilatateur identique à celui des dérivés nitrés dont ils partagent les indications et effets indésirables. La trimétazidine (Vastarel, en comprimés 20 mg et solution buvable à 20 mg/ml), avec un mécanisme totalement différent, est également proposée pour prévenir l'angor.

Tableau 89. — *Trinitrine et dérivés nitrés.*

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	POSOLOGIE ET VOIE
Trinitrine	Natispray	Spray à 0,15 et 0,3 mg/pulvérisation	Sublinguale (effet immédiat)
	Cordipatch	Patchs à 5 mg et 10 mg/24 h	Topique
	Diafusor, Discotrine, Nitriderm, Trinipatch	Patchs à 5 mg, 10 mg et 15 mg/24 h	Topique
Isosorbide (dinitrate d')	Langoran	gél LP à 20, 40 et 80 mg	Orale (effet retardé)
	Risordan	glossette à 20 mg sol inj à 10 mg/ml	Sublinguale (effet immédiat) IV, intracoronaire
Isosorbide (mononitrate d')	Monicor LP	gél LP à 20, 40 et 60 mg	Orale (effet retardé)

Indications et posologie

1. Angine de poitrine. Traitement curatif de la crise angineuse : une à deux bouffées sublinguales du spray (0,15 µg/dose), le plus rapidement possible après le début de la douleur. Prévention des crises d'angor d'effort et de repos (patchs, 5 à 10 mg/24h, ou forme retard, 10 à 80 mg/j). Spasme coronaire, spontané ou provoqué (voie intracoronaire : 2 à 3 mg à renouveler après quelques minutes si pas d'effet).

2. Traitement de l'œdème aigu du poumon (spray 0,3 µg/dose, une bouffée sublinguale à renouveler toutes les deux minutes jusqu'à amélioration ou 2 mg par voie IV lente).

3. Traitement adjuvant de l'insuffisance cardiaque : 10 à 80 mg en trois prises orales.

4. Achalasie du sphincter inférieur de l'œsophage et spasmes diffus de l'œsophage (Dinitrate d'isosorbide) : 5 à 20 mg par voie sublinguale 15 à 45 minutes avant les repas.

5. Fissure anale (en topique).

Contre-indication

La prescription simultanée de sildénafil et de tadalafil est déconseillée.

Effets indésirables

Céphalées fréquentes en début de traitement mais disparaissant lors de la poursuite du traitement probablement par accoutumance aux nitrés. Hypotension orthostatique, éventuellement syncopale. Méthémoglobinémie à doses massives.

TRIPHOSADÉNINE

Liste I.

Adénosine triphosphate. Parasymphaticomimétique. Spécialité : Striadyne, solution injectable de 20 mg/2 ml.

Indications

Arrêt des crises de tachycardie paroxystique par rythme réciproque ; exploration, à visée diagnostique, des tachycardies régulières avec autant d'auriculogrammes que de ventriculogrammes.

Posologie

Usage hospitalier : sous scope avec matériel de réanimation prêt, injection IV directe d'un flash de 10 ou 20 mg.

Effets indésirables

Nausées, vomissement. Pause sinusale syncopale nécessitant un court massage cardiaque externe. Fibrillation ventriculaire exceptionnelle nécessitant un choc électrique externe.

Contre-indication

Asthme.

TROMÉTAMOL

Liste I.

Syn : Tri(hydroxy-méthyl)amino-méthane, THAM. Base aminée, utilisée pour ses propriétés alcalinisantes. Spécialité : Alcaphor (citrate de troméptanol), en solution buvable à 20 %.

Indications

Alcalinisation des urines, pour la prévention et la diminution des lithiases uriques et cystiniques, acidoses d'origine rénale dans l'insuffisance rénale sévère.

Posologie

2 à 4 cuillerées à soupe/j de sirop de citrate.

Contre-indications

Alcalose. Diarrhée après gastrectomie ou colectomie.

TROPATÉPINE

Liste I.

Antiparkinsonien de type anticholinergique. Spécialité : Lepticur, en comprimés à 5 et 10 mg, solution injectable à 10 mg/2 ml.

Indications et posologie

1. Maladie de Parkinson : 1/2 comprimé par jour, puis augmenter de 1/2 comprimé tous les 3 ou 4 jours. Dose d'entretien de 10 à 20 mg par jour.

2. Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques : 20 à 30 mg/j (voie orale) ou 2 injections IM ou IV lente de 10 mg.

Contre-indications

Celles des anticholinergiques : troubles prostatiques et glaucome à angle fermé. Cardiopathies décompensées.

Effets indésirables

Anticholinergiques : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, hypertension oculaire, troubles mictionnels, constipation.

Interactions avec les dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : risque d'apparition de confusion mentale.

URATE OXYDASE

Liste I.

Enzyme extraite de cultures *Aspergillus flavus*. Provoque la dégradation de l'acide urique en allantoiné. Poids moléculaire de 90 000 kDa. Absent chez l'homme, sauf à de faibles concentrations dans le tube digestif (provenance bactérienne). L'intérêt majeur de cette conversion en allantoiné est la plus grande solubilité et la diminution du risque de précipitation tubulaire. La conversion est rapide (moins de 24 heures) et provoque une chute de l'uricémie à des valeurs comprises entre 15 et 50 mg/l selon l'affection et la dose utilisée. L'allantoïnémie s'élève en proportion. Spécialité : Fasturtec, en ampoules de 7,5 mg pour injections IM et IV.

Indications

Hyperuricémies non réductibles par les moyens classiques et entraînant un risque de précipitation tubulaire (leucémies aiguës, insuffisance rénale aiguë).

Posologie

7,5 mg/j par voie IM ou IV, selon l'évolution de l'uricémie.

UROKINASE

Liste I.

Activateur physiologique du plasminogène sanguin en plasmine, présent normalement dans le rein et les urines, d'où il est extrait. Non antigénique, il peut être utilisé pour des traitements itératifs, contrairement à la streptokinase (voir ce mot). Spécialité : Urokinase, en ampoules injectables titrant 300 000 UI/flacon. Demi-vie courte (15 minutes).

Indications et posologie

1. Infarctus du myocarde : 2 à 3 000 000 UI en 1 heure par voie IV, dès la suspicion diagnostique.

2. Embolie pulmonaire grave : 100 000 à 300 000 UI/h, pendant 12 à 24 heures.

3. Désobstructions artérielles : 37 500 à 75 000 UI/h.

Associer rapidement une héparinothérapie.

Contre-indications

Celles de la thrombolyse (voir Thrombolytiques, p. 337).

USTEKINUMAB

Anticorps monoclonal IgG1kappa anti-interleukines 12 et 23, entièrement humain, produit par une lignée cellulaire murine de myélome en utilisant une technique d'ADN recombinant. Spécialité : Stelara, solution injectable SC à 45 mg.

Indication

Psoriasis en plaques modéré à sévère, en cas d'échec d'au moins deux traitements systémiques comprenant la ciclosporine, le méthotrexate et la PUVAthérapie.

Posologie

Injections SC de 45 mg (90 mg si plus de 100 kg), à renouveler après 4 semaines, puis tous les 3 mois. Évaluation clinique à 28 semaines.

Effets indésirables

Augmentation du risque infectieux, notamment tuberculeux, en raison de son action immunosuppressive. Proscrire les vaccins vivants en cours de traitement.

VACCINS ET VACCINATIONS

Les vaccins permettent la prévention de certaines maladies infectieuses tant sur le plan individuel que collectif (éradication de certaines maladies). La plupart des vaccins les plus courants sont commercialisés par les Instituts Pasteur et Mérieux.

I. PRINCIPAUX VACCINS

1. Vaccins obligatoires ou d'application générale : voir tableau 90.
2. Vaccins employés dans certaines circonstances : voir tableau 91.
3. Calendrier des vaccinations : voir tableau 92.
4. Vaccins exigibles pour les destinations étrangères : voir Conseils aux voyageurs, p. 798, et le site d'information du ministère de la santé (<http://www.sante.gov.fr>).

Tableau 90. — Vaccins obligatoires ou d'application généralisée.

	NATURE	PRÉSENTATION	INDICATIONS
Tétanos (T)	Anatoxine	Vaccin tétanique Pasteur En association : T-Grippe, DTP, DTPC, DTPCb	Obligatoire Enfant ≥ 2 mois, adulte non vacciné Personnels funéraires et blanchisseries, secours et incendie
Diphtérie (D)	Anatoxine	En association : DTP, DTPC, DTPCb	Obligatoire Enfant ≥ 2 mois
Poliomyélite (P)	Vaccin viral inactivé	Imovax Polyo En association : DTP, DTPCb, DTPC	Obligatoire Enfant ≥ 2 mois Personnels funéraires, blanchisseries, secours et incendie
Infections à <i>Haemophilus influenzae</i> de type B (b)	Antigène polysaccharidique de la capsule bactérienne (PRP)	Act-HIB, Hiberix En association : DTPCb ± hépatite B	Enfant ≥ 2 mois
Coqueluche (C)	Anatoxine pertussique acellulaire	Tétravac acellulaire (primovaccination, associée au DTP) Autres présentations associées (rappels) : Repevax, Infanrixtetra, Boostrixtetra (DTPC)	Enfant ≥ 2 mois Vaccination recommandée dans l'entourage d'un enfant à naître Personnels soignants, personnels funéraires et de blanchisseries

Tableau 90. — Vaccins obligatoires ou d'application généralisée. (suite)

	NATURE	PRÉSENTATION	INDICATIONS
Hépatite B	Vaccin viral inactivé	HBVax, GenHevac B, Engerix B Voie SC ou IM	Enfant ≥ 2 mois Nouveau-nés de mère HbS* (voir Hépatite et grossesse, p. 1405) Toxicomanes, partenaires sexuels multiples, sujets multitransfusés Professionnels exposés, personnels funéraires et de blanchisseries, services de secours et d'incendie
Tuberculose	Bacille de Calmette et Guérin (BCG), vivante atténuée, de la souche danoise 1331, voir p. 79	Vaccin BCG SSI Voie intradermique ou scarification	Sujets à risque Obligatoire chez certains professionnels (écoles maternelles, prisons, secours et incendie)
Rougeole (R)	Vaccin viral vivant	En association à la rubéole et les oreillons (ROR) : M-M-RvaxPro, Priorix	Enfant ≥ 12 mois (9 mois si en collectivités)
Rubéole (R)	Vaccin viral vivant	Rudivax En association à la rougeole et aux oreillons (ROR) : M-M-RvaxPro, Priorix	Enfant ≥ 12 mois Fille < 11 ans Femmes séronégatives
Oreillons (O)	Vaccin viral vivant	En association à la rubéole et aux oreillons (ROR) : M-M-RvaxPro, Priorix	Enfant ≥ 12 mois Hommes réceptifs
Papillomavirus	Vaccin recombinant de protéines capsidiques	Cervarix, Gardasil Voie IM	Adolescentes (14 ans) et jusqu'à 23 ans si premiers rapports de moins d'1 an

Tableau 91. — Vaccins d'application restreinte.

	NATURE	PRÉSENTATION	INDICATIONS
Varicelle	Vaccin viral vivant atténué	Varivax, Varilix Voie SC	Enfants atteints d'hétopathie et immunodéficients, candidats à une greffe, et leur entourage Professionnels de santé
Grippe	Vaccin viral inactivé	Adaptation annuelle de la composition du vaccin Voie SC ou IM	Sujets à risque (affections cardio-respiratoires), sujets de plus de 65 ans, professionnels de santé, personnels navigants : 1 injection/an

* Produit disponible par procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (voir tableau 103, p. 404).

Tableau 91. — Vaccins d'application restreinte. (suite)

	NATURE	PRÉSENTATION	INDICATIONS
Typhoïde (TAB)	Vaccin viral inactivé (<i>Salmonella typhi</i> et <i>S. paratyphi</i> A et B)	Typhim VI, Typherix Voie SC ou IM	Professionnels exposés : 2 à 3 injections + rappel tous les 3 ans
Rage	Vaccin viral inactivé	Vaccin à usage préventif ou après exposition Voie SC, IM ou intradermique	Profession exposée : 2 injections + 2 rappels (1 an, 3 ans) Après morsure : 6 injections (J0, J3, J7, J14, J30, J90)
Hépatite A	Vaccin viral inactivé	Havrix, Avaxim, Vaqta Voie IM	Professions exposées, voyageurs et enfants séjournant en pays d'endémie, enfants fragilisés, homosexuels masculins, sujets contacts, personnels de la restauration : 1 injection, 1 rappel à 6 ou 12 mois
Infections invasives à pneumocoques	Polysaccharides bactériens purifiés de 23 sérotypes de pneumocoques	Pneumo 23 Voie SC ou IM	Sujets > 2 ans à risque (splénectomisé, drépanocytaire, affection cardiorespiratoire), résidents guyanais, sujets âgés : 1 injection tous les 3 ans
Méningo-encéphalite à tiques	Vaccin viral inactivé	Ticovac Voie IM	Séjours (printemps et été) en zone rurale (Europe Centrale et de l'Est)
Fièvre jaune	Vaccin viral atténué	Stamaril unidose Voies SC, IM	Voyageurs exposés Obligatoire pour les résidents guyanais
Méningites à méningocoques A + C	Polysaccharide bactérien purifié	Polyoside purifié de méningocoque A (avant 2 ans) et/ou C (après 2 ans) Voie IM	Sujets exposés, mais la plupart des méningococcies en France sont dues au type B : 1 injection
Méningites à méningocoque B*	Liposaccharide bactérien	MenBvac Voie IM	Nourrissons, enfants, adultes, en prévention des infections de sérotype 14:P1-7,16 : 3 doses espacées de 6 semaines
Leptospirose	Vaccin bactérien inactivé (<i>Leptospira icterohaemorrhagiae</i>)	Spirolept Voie SC	Professions exposées : 1 injection + 2 rappels (6 mois, 2 ans)
Gastro-entérite à rotavirus	Vaccin viral vivant atténué	Rotarix, Rotateq Voie orale	Nourrisson > 6 semaines : 3 doses mensuelles
Encéphalite japonaise*	Vaccin viral inactivé	JE-VAX	Voyageurs > 1 an séjournant en zone d'endémie

* Produit disponible par procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (voir tableau 103, p. 404).

Tableau 92. — Calendrier des vaccinations recommandées en France
(Conseil supérieur d'hygiène publique, 2009).

Dès le 1 ^{er} mois	Tuberculose	<p>1. Uniquement pour les enfants exposés à un risque élevé (résidant en Île-de-France ou en Guyane, antécédents familiaux, nés ou issus de parents originaires d'un pays très touché par la tuberculose, vivant dans un habitat précaire...). Chez les enfants à risque, la vaccination peut être pratiquée jusqu'à l'âge de 15 ans, avec un test par intradermoréaction préalable à la vaccination à partir de l'âge de 3 mois</p> <p>2. Obligatoire pour les personnels de santé, du secteur social et médicosocial, les personnels des écoles maternelles et de l'administration pénitentiaire</p>
À partir de 2 mois	<p>1. Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, <i>Haemophilus influenzae</i> B : 3 injections à 1 mois d'intervalle</p> <p>2. Hépatite B : 3 injections, avec un intervalle de 2 mois entre les 2 premières injections et de 5 à 12 mois entre la 2^e et la 3^e injection</p> <p>3. Pneumocoque (Prevenar, vaccin heptavalent) : 2 injections à 2 mois d'intervalle</p>	<p>Le vaccin polio injectable est recommandé pour les primovaccinations et les rappels ; le vaccin polio oral est réservé uniquement aux situations épidémiques. Le vaccin coqueluche à germes entiers est recommandé</p> <p>La vaccination contre l'hépatite B peut être commencée à partir de 2 mois (sauf chez les enfants nés de mère antigène HBs+ dont la vaccination doit être faite à la naissance). Un schéma de rattrapage est possible jusqu'à 15 ans en deux injections semestrielles</p> <p>Injection supplémentaire au 3^e mois si enfant à risque (drépanocytose, déficit immunitaire, asplénie, diabète, brèche méningée, insuffisance rénale, cardiaque, respiratoire, asthme)</p>
À partir de 12 mois	<p>Rougeole, oreillons, rubéole</p> <p>Hépatite B : 3^e injection Pneumocoque : 3^e injection</p>	<p>La vaccination associée rougeole-oreillons-rubéole est recommandée de façon indiscriminée pour les garçons et les filles. La vaccination contre la rougeole peut être pratiquée plus tôt, à partir de 9 mois pour les enfants vivant en collectivité, suivie d'une revaccination 6 mois plus tard en association avec les oreillons et la rubéole. En cas de menace d'épidémie dans une collectivité d'enfants, on peut vacciner tous les sujets supposés réceptifs à partir de 9 mois. La vaccination immédiate peut être efficace si elle est faite moins de 3 jours après le contact avec un cas</p> <p>Cette 3^e injection peut être réalisée entre 3 et 12 mois après la 2^e injection</p>
16-18 mois	Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, <i>Haemophilus influenzae</i> B : 1 ^{er} rappel	Lors du 1 ^{er} rappel, on peut, si nécessaire, pratiquer en un site d'injection séparé, la vaccination associée rougeole-oreillons-rubéole
Entre 16 et 23 mois	Rougeole, oreillons, rubéole : 2 ^e dose	Seconde injection du vaccin rougeole-oreillons-rubéole (entre 12 et 15 mois si enfant en collectivité)

Tableau 92. — Calendrier des vaccinations recommandées en France
(Conseil supérieur d'hygiène publique, 2009). (suite)

6 ans	Diphtérie, tétanos, Polio : 2 ^e rappel	L'entrée à l'école primaire est une bonne occasion de vacciner en rattrapage contre l'hépatite B (deux injections mensuelles, puis une 6 mois plus tard)
11-13 ans	Diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite : 3 ^e rappel Hépatite B	Un rappel contre la coqueluche est recommandé, l'injection devant être effectuée en même temps que le 3 ^e rappel diphtérie, tétanos, poliomyélite avec le vaccin coquelucheux acellulaire La vaccination associée rougeole-oreillons-rubéole est recommandée pour tous les enfants n'en ayant pas bénéficié, quels que soient leurs antécédents vis-à-vis des trois maladies Deux injections espacées de 6 mois si sujet non vacciné
14 ans	Papillomavirus humains	Deux injections espacées d'un ou deux mois, la troisième 6 mois après
16-18 ans	Diphtérie, tétanos, poliomyélite : 4 ^e rappel	Rappels ultérieurs tétanos et polio tous les 10 ans Rattrapage vaccinal papillomavirus si non effectué à 14 ans.
À partir de 18 ans	Diphtérie, tétanos, poliomyélite Hépatite B Rougeole, rubéole, oreillons	Tous les 10 ans. Le rappel à 26-28 ans associe la coqueluche si non effectuée depuis plus de 10 ans Uniquement pour les personnes appartenant à un groupe à risque, schéma complet en 3 injections : les 2 premières à un mois d'intervalle, la 3 ^e entre 5 et 12 mois après la deuxième injection Pour les femmes non vaccinées en âge de procréer. Si la sérologie prénatale est négative ou inconnue, la vaccination devra être pratiquée immédiatement après l'accouchement, avant la sortie de la maternité
À partir de 65 ans	Grippe	Tous les ans

II. CONTRE-INDICATIONS DES VACCINATIONS

Contre-indications absolues

Vaccins vivants : immunodéficiences sévères permanentes, acquises ou congénitales.

Allergie aux protéines de l'œuf (grippe, oreillons, rougeole, fièvre jaune).

Contre-indications relatives ou temporaires

1. Fièvre, maladies infectieuses en cours d'évolution, diabète non stabilisé, maladies évolutives chroniques (eczéma constitutionnel, psoriasis notamment).

2. Traitement d'une affection maligne ou traitement immunosuppresseur : il est préférable d'attendre la rémission complète pour les sujets atteints d'hémopathie et de vacciner à distance d'un traitement immunosuppresseur.

3. Grossesse : contre-indique en principe les vaccins vivants. Toutefois, l'injection d'un d'entre eux ne justifie pas de conseiller une interruption volontaire de grossesse.

4. Une forte réaction vaccinale contre-indique la poursuite d'une vaccination ou fait différer le rappel correspondant.

5. Une injection d'immunoglobulines humaines contre-indique les vaccinations antirougeole, antirubéole et anti-oreillons pendant 3 mois.

6. Les néphropathies ne contre-indiquent plus que le TAB et l'anatoxine diphtérique.

7. Asthme et manifestations allergiques : la vaccination est possible en dehors d'une poussée évolutive et de la saison exposée, et en prenant quelques précautions (test de tolérance préalable, administration éventuelle d'antihistaminiques).

III. EFFETS INDÉSIRABLES

Réactions vaccinales

Elles font partie du processus normal d'immunisation. On oppose deux types de réactions :

1. les réactions « infectieuses » des vaccins vivants : réaction locale du BCG, réaction générale (fièvre, courbatures) 5 à 11 jours après le vaccin rougeoleux ;

2. les réactions « immunopathologiques » des vaccins inactivés (TAB, anatoxine, grippe) survenant du 1^{er} au 3^e jour : réaction locale inflammatoire, fièvre, polyalgies.

Incidents

Réactions locales particulières : nodules persistants ou abcès stériles au point d'inoculation après DT ou DTcoq, adénite régionale suppurée après BCG. Convulsions le plus souvent hyperthermiques. Manifestations particulières à certains vaccins : syndrome des cris persistants après vaccination anticoquelucheuse, arthralgies ou arthrites de la vaccination rubéolique, très rares néphropathies, en règle générale réversibles, après TAB ou anatoxine diphtérique.

Accidents

Exceptionnels, mais graves.

1. *Encéphalopathies* : le risque après vaccination rougeoleuse n'est pas différent de l'incidence de base des encéphalopathies ; en revanche, il est un peu plus élevé après vaccination anticoquelucheuse sans atteindre celui qui était observé après vaccination antivariolique.

2. *Panencéphalite subaiguë sclérosante*. Observée après vaccination rougeoleuse, mais risque 5 à 40 fois moindre qu'après une rougeole naturelle.

3. *Chocs anaphylactiques* décrits après TAB, anatoxines, vaccin coquelucheux.

4. *Dissémination grave de certains vaccins vivants* chez des sujets à haut risque (immunodéficience).

VALACICLOVIR

Liste I.

Agent antiviral, prodrogue de l'aciclovir permettant d'améliorer la biodisponibilité de ce dernier. Le valaciclovir est transformé en aciclovir par l'action d'enzymes circulantes. Il a le spectre de l'activité anti-virale et les propriétés pharmacocinétiques de l'aciclovir (voir Aciclovir). Spécialités : Zelitrex et nombreux génériques, en comprimés à 500 mg.

Indications

Infections génitales à Herpes simplex ; infections à virus Varicelle-Zona chez le patient non immunodéprimé.

Posologie

Administration par voie orale 1 g toutes les 12 heures pour les traitements (infections génitales), 1 g toutes les 8 heures pendant 7 jours pour les infections à virus Varicelle-Zona.

Effets indésirables

Bonne tolérance, les virus résistants à l'aciclovir sont également résistants au valaciclovir.

VALPROMIDE

Liste II.

Thymorégulateur. Précurseur de l'acide valproïque (voir ce mot) après désamination. Spécialité : Dépamide, en comprimés à 300 mg. Un produit proche, le valproate (Dépakote, en comprimés à 250 et 500 mg) partage les mêmes propriétés.

Indications

Prévention de rechutes dans la psychose maniacodépressive, en cas de contre-indication à la lithiothérapie. Traitement des états d'agressivité, les états mixtes et les cycles rapides des troubles de l'humeur.

Posologie

Dans le traitement d'un état maniaque, 600 mg à 1 200 mg à titre prophylactique est jusqu'à 1 800 mg à 2 100 mg (valpromide) ou 750 à 2 500 mg/j (valproate). La posologie est ajustée en fonction des concentrations plasmatiques (voir p. 373).

Contre-indications

Antécédent d'hypersensibilité au valproate, au divalproate, au valpromide ; hépatite aiguë ou chronique ; antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse, porphyrie hépatique ; association à la méfloquine, au millepertuis et à la lamotrigine.

Effets indésirables

Risque tératogène (voir p. 390). Manifestations sédatives, hypotoniques, confusionnelles et quelquefois confuso-oniriques. Hépatopathie. Hyperammoniémie. Douleurs abdominales. Chute des cheveux transitoire. Tremblements. Céphalées. Thrombopénies dose-dépendantes. Rush cutanés ou allergiques. Prise de poids.

VALVES ARTIFICIELLES ET VALVULOPLASTIES

Traitement des valvulopathies mal tolérées. Plusieurs procédés :

1. Remplacement valvulaire chirurgical par un matériel prothétique :

a) prothèse mécanique, à doubles ailettes, exposant au risque de thrombose prévenu par un traitement anticoagulant à vie ;

b) bioprothèses d'origine animale (hétérogreffes) avec ou sans armature (*stainless*), ne nécessitant pas de traitement anticoagulant, sauf en cas d'arythmie complète. La dégénérescence des biomatériaux est inéluctable, plus rapide chez l'enfant et à l'occasion de la grossesse. En raison du risque de réintervention au bout de 12 à 15 ans, elles sont proposées préférentiellement après 65 ans, à des sujets en rythme sinusal ;

c) bioprothèse humaine (homogreffe prélevée sur le cœur d'un donneur d'organes), dont la dégénérescence est plus lente et qui est proposée, en position aortique, préférentiellement aux jeunes femmes désireuses de grossesse.

2. Valvuloplastie chirurgicale, mitrale et tricuspide : la réparation du vice valvaire (ballonisation, rupture de cordage, végétation, perforation) associée ou non à un anneau de Carpentier pour réduire la surface d'un orifice trop dilaté est proposée le plus souvent possible pour éviter une prothèse et un traitement anticoagulant.

3. Valvuloplastie mitrale percutanée (dilatation valvulaire mitrale) : la dilatation valvulaire d'un rétrécissement mitral serré est réalisée, sous contrôle échocardiographique, par un ballon trifolié introduit par voie veineuse fémorale à l'occasion d'un cathétérisme trans-septal. Elle permet de doubler la surface de l'orifice mitral. La procédure peut être répétée en cas de resténose. Un thrombus de l'oreillette gauche, une fuite mitrale importante, des calcifications massives et un remaniement important de l'appareil sous valvulaire sont des contre-indications. Le risque de la procédure est une déchirure valvulaire responsable d'une insuffisance mitrale aiguë et nécessitant un remplacement valvulaire mitral en urgence.

Indications

Valvulopathies sévères, mal tolérées ou dont la surveillance échocardiographique régulière montre des critères de mauvaise tolérance hémodynamique. Endocardite bactérienne sur valvule native avec régurgitation massive mal tolérée ou non contrôlée par un traitement antibiotique bactériologiquement efficace ou encore avec grosse végétation mobile de plus d'un cm de diamètre. Endocardite sur prothèse, surtout en cas d'abcès myocardique.

Effets indésirables

Endocardite bactérienne sur prothèse : pronostic très sévère avec mortalité élevée, surtout en post-opératoire, malgré une antibiothérapie adaptée.

VANCOMYCINE

Liste I.

Antibiotique obtenu à partir des milieux de culture de *Streptomyces orientalis*, actifs contre les germes Gram positif et en particulier contre les staphylocoques. Faible passage méningé. Élimination rénale. Non résorbée par le tube digestif. Spécialité : Vancocine, en flacons pour préparations injectables IV à 500 mg et en flacons pour suspension buvable à 10 g.

Indications

Infections staphylococciques ou streptococciques sévères à germes résistants ou chez les patients intolérants aux pénicillines. Colite pseudo-membraneuse.

Posologie

Adulte : 500 mg toutes les 6 heures ou 1 g toutes les 12 heures. Enfant et nourrisson : 40 mg/kg/j.

Contre-indications

Insuffisance rénale. Association à d'autres antibiotiques toxiques pour la VIII^e paire.

Toxicité

La vancomycine entraîne fréquemment des signes d'intolérance (frissons, fièvre, éruptions, douleurs au point d'injection). Elle est toxique pour la VIII^e paire (surtout en cas d'insuffisance rénale) et peut être toxique pour le rein.

Voir Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

VASELINE

Mélange d'hydrocarbures obtenu par raffinage des diverses fractions lourdes du pétrole. Fond entre 35 °C et 39 °C. Insoluble dans l'eau et l'alcool, soluble dans les solvants des graisses et les huiles fixes.

Excipient très communément employé dans la préparation de pommades ; un peu plus irritant néanmoins que l'axonge pure ou la lanoline.

Huile de vaseline : voir Huile de paraffine.

VASODILATATEURS PÉRIPHÉRIQUES

Voir Dipyridamole, Inhibiteurs calciques, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, Molsidomine, Nitroprussiate de sodium, Trinitrine et dérivés nitrés.

VENTILATION ASSISTÉE

Regroupe les techniques mises en œuvre pour suppléer une respiration spontanée compromise, insuffisante ou inexistante, mettant en jeu à plus ou moins long terme le pronostic vital. Elle a pour but de maintenir une ventilation alvéolaire efficace permettant d'assurer les échanges gazeux nécessaires à la vie (oxygénation, élimination du gaz carbonique). Il existe des techniques de sauvetage représentées par la respiration artificielle « bouche à bouche » ou « bouche à nez », des techniques instrumentales d'urgence (ventilation ou masque, sur intubation ou trachéotomie) et des techniques de ventilation de réanimation au long cours.

**I. RESPIRATION ARTIFICIELLE « BOUCHE À BOUCHE »
OU « BOUCHE À NEZ »**

Geste de secourisme devant être connu de tous. Le sujet est placé sur le dos, le sauveteur étant à genoux à côté du sujet. Après désobstruction rapide des voies aériennes supérieures au doigt et mise en extension de la tête de façon à dégager la base de la langue de la face postérieure du pharynx, le secouriste pince le nez de la victime de façon à éviter les fuites et après une grande inspiration insufflé au sujet son expiration en appliquant sa bouche de façon étanche sur celle du malade. L'efficacité de la manœuvre est objectivée par le soulèvement correct du thorax et la disparition de la cyanose. S'il existe également un arrêt circulatoire, une aide pourra pratiquer en même temps le massage cardiaque externe ; si le sauveteur est seul, la priorité va au massage cardiaque. La mise en place d'une canule oropharyngée type Guedel, permet de maintenir de façon efficace la perméabilité des voies aériennes supérieures et facilite les insufflations. Le « bouche à nez » se pratique de la même façon, l'insufflation dans ce cas se faisant par le nez, la bouche étant maintenue fermée avec une main et la tête soutenue par l'autre main. Cette manœuvre est souvent plus facile à réaliser chez l'enfant.

II. VENTILATION PAR MASQUE ET BALLON D'INSUFFLATION

Plus efficace que la méthode précédente. Il existe des ballons « autogonflables » munis de valves qui par expansion spontanée se remplissent d'air. La pression d'une main sur le ballon permet d'insuffler l'air au patient par l'intermédiaire d'un masque en caoutchouc. La main droite de l'opérateur appuie sur le ballon alors que sa main gauche assure l'étanchéité du masque sur la face du patient en même temps qu'elle permet une luxation du maxillaire inférieur en avant pour dégager la base de la langue de la face postérieure du pharynx. L'air insufflé peut être

enrichi en oxygène grâce à une prise située sur le ballon ; il faut pour cela disposer d'un obus d'oxygène et d'un système de distribution adéquat.

III. VENTILATION ARTIFICIELLE

Méthode complexe faisant appel à des matériels divers, aujourd'hui de plus en plus performants. Elle nécessite une infrastructure adaptée, une surveillance continue assurée par un personnel formé à ces techniques. Ainsi, certains respirateurs sont capables de faire varier le travail du respirateur en fonction de celui du patient. L'intubation trachéale et la trachéotomie permettent un accès direct aux voies aériennes, une désobstruction éventuelle et la pratique d'une ventilation efficace. Elle peut revêtir deux aspects :

a) la *ventilation assistée*. Le patient conserve une respiration, mais insuffisante à assurer la totalité de ses besoins. Le respirateur assiste et complète la ventilation du patient ;

b) la *ventilation contrôlée*. La totalité de la ventilation est prise en charge par le respirateur.

Respirateurs

Les progrès technologiques réalisés dans le domaine de l'électronique et de la micro-informatique ont permis d'améliorer les performances, la fiabilité et la sécurité des respirateurs. Ainsi sont utilisés actuellement des appareils extrêmement performants, équipés de systèmes d'humidification et de réchauffement des gaz insufflés et d'alarmes sonores et visuelles contrôlant les volumes et la température des gaz insufflés, les pressions régnant dans les voies aériennes (une valve d'échappement s'ouvrant automatiquement si des pressions dangereuses sont atteintes). La sécurité des malades ventilés se trouve ainsi améliorée.

Il existe aussi des appareils simples utilisés surtout pour le traitement des insuffisants respiratoires chroniques et la kinésithérapie respiratoire.

Techniques

La fraction inspiratoire d'oxygène (FIO_2) est réglée par le médecin entre 21 % (air ambiant) et 100 % selon le degré d'hypoxémie du patient. Les modalités de ventilation sont très nombreuses et décidées par le médecin en fonction des symptômes présentés par le malade.

1. La ventilation la plus simple est une ventilation en pression positive intermittente (PPI) : le respirateur insuffle pendant un temps donné (I) un volume fixé préalablement (V_t), la pression dans les voies aériennes atteint une certaine valeur, l'expiration se laissant ensuite pendant le temps expiratoire (E), la pression dans les voies aériennes revenant alors à 0 (pression atmosphérique). Il est possible de régler les temps d'insufflation (I) et d'expiration (E), le réglage du rapport de ces différents temps permettant de régler à la fois la fréquence de la ventilation et la forme de la courbe de ventilation.

2. Il est possible également de maintenir une pression positive à la fin de l'expiration, la pression expiratoire ne revient pas alors à 0, mais reste à un niveau de pression positive fixé en fonction des besoins. C'est la ventilation avec pression positive expiratoire. Ce mode de ventilation a pour but de maintenir ouverts les alvéoles préalablement collabés et d'augmenter ainsi la capacité résiduelle fonctionnelle, ce qui permet d'améliorer l'oxygénation du patient. Ce mode de ventilation est utilisé dans le traitement des syndromes de détresse respiratoire de l'adulte qui sont des

oedèmes pulmonaires lésionnels de causes diverses (septiques, toxiques, syndrome de Mendelson, embolie graisseuse, notamment).

3. De nombreuses autres modalités ventilatoires sont possibles grâce à l'utilisation des respirateurs modernes. Ainsi il est possible de faire prendre en charge par le respirateur le sevrage du patient, le respirateur adaptant grâce à un microprocesseur les volumes délivrés au malade en intégrant l'activité ventilatoire spontanée de celui-ci. Ce mode ventilatoire est appelé ventilation imposée variable.

Surveillance, incidents, accidents

La surveillance doit être assurée par un personnel formé, averti des risques de la technique, des conditions d'utilisation de l'appareil, des causes de pannes éventuelles, de la signification des alarmes, des soins à apporter aux malades intubés ou trachéotomisés (voir Trachéotomie et Intubation). Les incidents et accidents doivent être réduits au minimum grâce à la technique (sensibilité des alarmes) mais surtout à la vigilance et la compétence du personnel soignant.

1. Le débranchement accidentel ne doit pas se produire ; il est dramatique chez un malade non surveillé et endormi ou curarisé pour les besoins de la ventilation.

2. L'obstruction de la canule de trachéotomie ou de la sonde d'intubation est prévenue par l'humidification des gaz insufflés, la fréquence et la qualité des aspirations, le changement régulier des canules et des sondes.

3. L'infection doit être prévenue par une asepsie rigoureuse et une maintenance du matériel programmée (révisions et désinfections périodiques).

4. Le barotraumatisme (pneumothorax) plus fréquent avec certaines modalités de ventilation (pression positive de fin d'expiration) est moins fréquent avec les respirateurs équipés de valves de surpression.

5. Les troubles hémodynamiques entraînés par la pression positive intrathoracique (diminution du retour veineux et baisse du débit cardiaque) peuvent être traités par remplissage vasculaire, monitoring hémodynamique et par l'utilisation éventuelle de vasopresseurs.

VIDARABINE

Liste I.

Antiviral de la famille des nucléosides puriques, actifs sur les virus du groupe herpès (Herpes simplex, virus de la varicelle et du zona). Spécialité : Vira-A, en suspension injectable pour perfusion IV de 1 g (réservé à l'usage hospitalier) et en pommade ophtalmique.

Indications et posologie

1. Varicelle et zona chez le sujet immunodéprimé, infections graves à virus Herpes simplex, notamment méningo-encéphalitique (bon passage dans le LCR), hépatite chronique à virus B : 10 à 15 mg/kg/j en perfusion IV lente sur 12 à 24 heures, à adapter selon la fonction rénale.

2. Kératoconjonctivite herpétique : pommade ophtalmique à déposer dans le cul de sac conjonctival 5 fois par jour à 3 heures d'intervalle.

Effets indésirables

Rash, prurit, troubles digestifs. Élévation des transaminases. Troubles neurologiques centraux.

VIGABATRINE

Liste I.

Antiépileptique. Agit en augmentant la concentration de GABA (neurotransmetteur cérébral à effet inhibiteur) par réduction de son catabolisme. Spécialité : Sabril, comprimés à 500 mg et poudre pour solution buvable à 500 mg.

Indications et posologie

1. Traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West) : 50 mg/kg/jour.

2. Épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, en association avec un autre traitement antiépileptique : 40 mg/kg/j (enfants), 1 à 3 g/j (adultes).

Effets indésirables

Anomalies du champ visuel, irréversibles (environ un patient sur trois). Vérification périodique systématique du champ visuel chez les enfants capables de se soumettre à cet examen.

VINBLASTINE

Liste I.

Syn : vincaléucoblastine. Alcaloïde extrait de la petite pervenche, à action cytotatique, utilisée dans le traitement de certaines affections malignes. Spécialité : Velbé (sulfate de vinblastine), en flacons de 10 mg de sulfate de vinblastine, à dissoudre dans 10 ml de sérum physiologique.

Indications

Maladie de Hodgkin, lymphomes, tumeurs solides, histiocytose langerhansienne.

Posologie

Injection IV hebdomadaire, à faire lentement, de préférence dans le tuyau d'une perfusion de sérum physiologique, à la dose de 0,1 à 0,2 mg/kg. Cures prolongées. Une surveillance hématologique stricte s'impose.

Effets secondaires

Toxicité modérée. Leucopénie. Polynévrite. Alopécie. Thrombocytose. Voir Médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

VINCRISTINE

Liste I.

Syn : leurocristine. Alcaloïde extrait de la petite pervenche, utilisé, comme la vinblastine, pour ses propriétés cytostatiques. Spécialité : Oncovin (sulfate de vincristine), en flacons de 1 mg, à utiliser exclusivement par voie veineuse.

Indications

Leucémie aiguë lymphoblastique. Lymphomes. Maladie de Hodgkin. Tumeurs solides. Purpura thrombopénique auto-immun.

Posologie

0,02 à 0,05 mg/kg, 1 jour par semaine, en perfusion IV. Une surveillance hématologique stricte s'impose.

Effets secondaires

Toxicité assez forte. Hypoplasie médullaire. Troubles digestifs. Syndrome d'atonie intestinale. Polynévrites. Alopécie. Effet antidiurétique transitoire.

Voir Médicaments chez l'insuffisant rénal, p. 384.

VISCOSUPPLÉMENTATION

Technique proposant de restaurer les propriétés rhéologiques du liquide synovial par une substance visco-élastique, dérivée de l'acide hyaluronique, qui agit dans l'articulation comme lubrifiant des mouvements lents et comme amortisseur pour les mouvements rapides. Présentations sous forme d'une dizaine de spécialités différentes, classées selon leur poids moléculaire et leur concentration :

a) bas poids moléculaire : Hyalgan, Synovial, Structovial, Osténil, Orthovisc ;

b) bas poids moléculaire et forte concentration : Arthrum (effet rapide mais réactions douloureuses plus fréquentes) ;

c) haut poids moléculaire : Synvisc (effet prolongé).

L'efficacité à long terme sur la douleur et l'évolution de l'arthrose reste discutée.

Technique

Injection intra-articulaire à 1 ou plusieurs reprises (avec un délai d'une semaine entre deux injections).

Indications

Efficacité reconnue dans le traitement de la gonarthrose, où 3 injections réalisées à une semaine d'intervalle ont une efficacité au moins équivalente à une prise continue d'AINS pendant 6 mois.

Les données disponibles dans les autres indications potentielles (hanche, cheville, épaule) reposant essentiellement sur des études ouvertes.

Effets indésirables

Réaction douloureuse dans les jours suivant l'injection, chez moins de 10 % des patients.

VITAMINE A

Syn : axérophthol, rétinol. Hémicarotène A. Vitamine liposoluble de croissance, antixérophthalmique et kératomalacique. Existe dans les légumes et les fruits (feuilles vertes, carotte, chou-fleur, citron, orange, banane), dans les graisses et produits animaux (lait, beurre, crème, jaune d'œuf, viande, foie) ; est associée à la vitamine D à des taux très élevés dans les huiles de foie de morue et de flétan. Nombreuses spécialités et présentations : collyres, pommades (A 313, Avibon, Flétagex...), capsules 50 000 UI (A 313), solution à 100 000 UI/2 ml injectable IM (Vitamine A Nepalm). Unité internationale = 0,3 µg d'axérophthol (= 0,344 µg d'acétate).

Indications et posologie

Arrêts de croissance, héméralopie : 10 000 à 25 000 UI per os. Malabsorptions : 50 000 UI (chez l'enfant) à 100 000 UI/mois.

Effets indésirables

Hypervitaminose A. Les signes sont observés, en toxicité aiguë, pour une dose unique de 25 000 UI/kg, en toxicité chronique pour des doses de 4 000 UI/kg/j pendant 6 à 15 mois : manifestations générales (asthénie, anorexie, vomissements), neurocéphaliques (hypertension

intracrânienne), osseuses (épaississement cortical, arthralgies, soudure prématurée des épiphyses), cutanéomuqueuses (peau sèche, desquamation, alopecie, mélanodermie), hépatosplénomégalie, ictère, oligoménorrhée.

VITAMINE B₁

Syn : aneurine, thiamine. Base azotée à noyau pyrimidique, et thiazole, préparée par synthèse. Utilisée sous forme de chlorhydrate. L'unité internationale de chlorhydrate correspond approximativement à 3 µg de chlorhydrate de thiamine cristallisé. Antinévritique, facteur neuro-endocrinien. Nombreuses spécialités.

Indications

Béribéri, polynévrites diverses, algies et, accessoirement, affections nerveuses diverses, diabète, asystolie, œdèmes de dénutrition.

Posologie

2 à 10 mg/j (et jusqu'à 0,10 g pour certains auteurs dans les affections nerveuses), par voie buccale, SC, IM ou IV.

VITAMINE B₂

Syn : riboflavine, lactoflavine. Importante par sa présence dans de nombreuses enzymes. Spécialité : Béflavine, en comprimés à 10 mg.

Indications

Altérations de la peau et des muqueuses (chéilites, kératites...), crampes musculaires, troubles de la croissance.

Posologie

10 à 40 mg/j.

VITAMINE B₆

Syn : pyridoxine, adermine. Facteur dont la carence détermine chez le rat une dermatose caractéristique appelée acrodynie. Spécialités : Bécilan, en ampoules à 250 mg et en comprimés à 250 mg ; Pyridoxine, en comprimés à 250 mg et en sirop à 1 %.

Indications

Myopathies. Acrodynie infantile. Vomissements de la grossesse. Maladies des rayons X. Certaines dermatoses. Anémies réfractaires sidéroblastiques. Intoxication symptomatique par l'isoniazide ou vue précocement, asymptomatique, mais avec ingestion d'une forte dose, notamment supérieure à 80 mg/kg.

Posologie

1. Usuellement : 0,05 à 0,15 g, en injections IM ou IV.

2. Dans l'intoxication par l'isoniazide : injecter par voie IV une dose de vitamine B₆ égale à la dose d'isoniazide supposée ingérée sans dépasser 5 g. Si la dose d'isoniazide est inconnue, administrer d'emblée 5 g. Chez l'enfant, la dose est de 70 mg/kg IV sans dépasser 5 g.

VITAMINE B₁₂

Syn : cyanocobalamine. Poids moléculaire de 1 385 kDa. Hydrosoluble. Extraite des bouillons de culture d'*Actinomyces griseus*, poudre cristalline rouge. Facteur antipernicieux. Nombreuses présentations à 100 µg et 1 000 µg (ampoules injectables). L'hydroxocobalamine (Dodécavit, ampoules injectables 1 000 µg) a les mêmes propriétés vitaminiques et peut être utilisée en cas d'intolérance (rare) à la cyanocobalamine.

Indications

Carences en vitamine B₁₂, particulièrement anémie de Biermer, suites de gastrectomie. Syndromes neurologiques, notamment syndrome neuro-anémique.

Posologie

Injection par voie IM : la seule recommandable, surtout pour l'anémie de Biermer. Dose d'attaque : 100 µg/j. Dose d'entretien : 100 µg tous les mois.

Attention ! Éviter de prescrire de la vitamine B₁₂ chez un anémique avant d'avoir établi un diagnostic précis, car le médicament brouillera les signes et gênera notamment pour porter le diagnostic de maladie de Biermer.

VITAMINE C

Syn : acide ascorbique. Hydrosoluble. Existe dans les fruits et végétaux à réaction acide (citron, orange, tomate, cresson, salade) et dans la viande fraîche. Antiscorbutique. Régulateur des phénomènes d'oxydo-réduction (agent de conservation E300). Il existe en France de nombreuses spécialités (Laroscorbine, Vitascorbol), soit en comprimés à 0,50 g ou 1 g, soit en ampoules injectables à 1 g. Unité = 0,05 mg d'acide L-ascorbique.

Indications

Scorbut, maladie de Barlow ; déficiences organiques, anémie, troubles de la croissance chez le nourrisson, troubles de la calcification osseuse et dentaire, syndromes hémorragipares. Intoxication par les méthémoglobinisants, notamment quand le bleu de méthylène est contre-indiqué ou en complément de celui-ci dans les méthémoglobinémies sévères.

Posologie

1. Usuellement : 0,50 à 2 g/j, en injections SC ou IV. Chez le nourrisson : 0,05 g per os.

2. Méthémoglobinémies : administration par voie IV lente d'une dose initiale de 1 g, renouvelée selon le taux de méthémoglobinémie sans dépasser 4 g.

VITAMINE D

Liste II.

Sterols liposolubles ayant une action antirachitique et hypercalcémiant (tableau 93).

Tableau 93. — Vitamines D.

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATIONS	INDICATIONS
Ergocalciférol (Vitamine D ₂)	Stérogyl	sol alcool buv (400 UI/goutte)	Rachitisme (prévention et traitement), ostéomalacie
	Stérogyl 15 H	sol huile buv et inj IM (amp. 1,5 ml : 600 000 UI)	
	Stérogyl 15 A	sol alcool buv (amp 1,5 ml : 600 000 UI)	
	Uvestérol D	sol buv 1 500 UI/ml	
Colécalciférol (Vitamine D ₃)	Uvédose	sol huile buv (2 ml : 100 000 UI)	Prévention du rachitisme (nourrissons)
	Vitamine D3 BON	sol huile inj IM (1 ml : 200 000 UI)	
Calcifédiol* (25-OH D ₃)	Dédrogyl	sol buv à 5 µg/goutte	Ostéomalacie, ostéodystrophie rénale, rachitisme carentiel, corticothérapie prolongée
Alfacalcidol (1-OH D ₃)	Un-alfa	caps à 0,25, 0,5 et 1 µg, sol buv à 0,1 µg/goutte, sol inj à 1 et 2 µg	Ostéodystrophie rénale, rachitisme vitamino- résistant, hypoparathyroïdie, pseudo- hypoparathyroïdie, hypocalcémie néonatale tardive
Calcitriol (1,25-OH D ₃)	Rocaltrol	caps à 25 µg	
Analogues de D ₃ : Calcipotriol	Daivonex	crème à 50 µg/g, sol p appl loc à 50 µg/ml	Psoriasis en plaque et du cuir chevelu
Calcipotriol avec dexaméthasone	Daivobet	Pommade à 50 µg/0,5 mg/g	
	Xamiol	gel à 50 µg/0,5 mg/g, shampoing	
Tacalcitol	Apsor	émulsion à 4 µg/g	
Calcitriol	Silkis	Pommade à 3 µg/g	

* Demi-vie plus brève que celle de la vitamine D, réduisant la durée de l'hypercalcémie en cas d'intoxication.

1. Vitamine D₂, ou ergocalciférol, ou calciférol, obtenue par irradiation ultraviolette d'un stérol naturel, l'ergostérol ;

2. Vitamine D₃, ou cholécalciférol, vitamine naturelle de l'homme. Le cholécalciférol est apporté par l'alimentation (lait, beurre, jaune d'œuf, graisse de porc et de bœuf, huiles de foie de morue et de flétan) et produit par photosynthèse dans la peau ; le cholécalciférol exogène est absorbé par l'intestin, puis, de même que le cholécalciférol endogène, lié dans le plasma à une globuline de transport. Le cholécalciférol subit une activation hépatique qui donne naissance à plusieurs pro-

duits par 25-hydroxylation (25-OH cholécalciférol). Le rein transforme ce métabolite en 1,25-dihydrocholécalciférol (1,25-OH cholécalciférol) qui est le produit métaboliquement le plus actif agissant comme une hormone : ses organes cibles sont le tissu osseux (où il provoque une libération du calcium) et la muqueuse intestinale (où il favorise l'absorption du calcium). Les formes hydroxylées ne doivent pas être utilisées en remplacement des vitamines D₂ et D₃ et sont réservées à des indications très spécifiques.

L'unité internationale de vitamine D est équivalente à 0,025 pg de cholécalciférol ou d'ergocalciférol purs, cristallisés ; 1 mg = 40 000 unités.

Posologie

1. Vitamines D₂ et D₃

a) Prévention du rachitisme et de l'ostéomalacie : 1 200 UI/j en moyenne (3 gouttes/j). On peut aussi administrer en 1 fois une dose unique de 15 mg chaque année, mais il n'est pas sans danger de dépasser cette dose ou de la renouveler trop fréquemment en raison du risque de surdosage, notamment chez l'enfant.

b) Traitement du rachitisme et de l'ostéomalacie : 4 000 à 20 000 UI/j (10 à 50 gouttes) pendant plusieurs semaines selon l'importance de la carence. Traitement à poursuivre jusqu'à disparition des douleurs et retour à la normale de la calcémie et de la phosphorémie ; surveillance de la calcémie pour éviter le surdosage. Réduction de la posologie lorsque la calciurie augmente. Poursuivre jusqu'à normalisation des phosphatases alcalines. Puis traitement prophylactique.

2. 25-hydroxycholécalciférol

Traitement du rachitisme et de l'ostéomalacie, tout particulièrement en cas d'affection hépatique, de l'ostéomalacie des anticonvulsivants, et dans l'ostéodystrophie rénale : 10 à 25 gouttes/j.

3. 1-alpha-hydroxycholécalciférol

Traitement de l'ostéodystrophie rénale, certaines maladies rares (rachitismes vitamino-résistants, rachitisme vitamino-dépendant de type 1, ostéomalacie des tumeurs mésoenchymateuses [non opérables], hypoparathyroïdie, pseudo-hypoparathyroïdie) : 0,25 à 2 µg/j. Augmentation prudente et progressive.

4. 1,25-dihydroxycholécalciférol

Traitement de l'ostéodystrophie rénale, des ostéomalacies et rachitismes vitamino-résistants, de l'hypoparathyroïdie et la pseudo-hypoparathyroïdie : 0,25 à 1 µg/j, parfois plus.

5. Analogues de Vitamine D₃

En applications cutanées, deux fois par jour. L'association au dermocorticoïde renforce l'effet thérapeutique, et minore l'irritation.

Accidents

Toujours se méfier des accidents de surdosage lors de l'emploi de doses élevées ou lors de traitements prolongés. Toujours surveiller la calciurie et la calcémie. Signes d'alarme : perte de l'appétit, amaigrissement, polydipsie, puis insuffisance rénale. Biologiquement : hypercalciurie et hypercalcémie. Sensibilité plus grande de l'enfant. Rôle favorisant de l'exposition solaire.

Dans l'ostéodystrophie rénale : calcifications métastatiques.

Voir Médicaments utilisables chez le nouveau-né, p. 398.

VITAMINE E

Syn : alpha-tocophérol. Augmente la résistance à l'oxydation des lipoprotéines. Trouvé dans la chair musculaire, le foie de bœuf, les feuilles vertes, les graines de céréales et surtout l'huile de germe de blé. Spécialités : Toco 500, Tocolon et génériques, en capsules de 500 mg et solution injectable à 100 mg/2 ml.

Indications

Hyperlipoprotéïnémie en association au régime diététique, sans justification d'un autre traitement hypolipidémiant. Sans effet hypolipidémiant, son activité anti-oxydante permettrait de ralentir l'oxydation des LDL et aurait une activité favorable sur le HDL cholestérol.

Posologie

Voie orale : 1 capsule de 500 mg par jour au petit-déjeuner ou 1 comprimé de 100 mg, 3 fois par jour, à sucer ou à croquer (jusqu'à 5 comprimés par jour).

Voie parentérale : 5 à 10 mg/kg IM ou IV tous les 2 à 4 semaines.

VITAMINE K

Syn : phytoménadione. Liposoluble. Intervient comme inducteur enzymatique de la gamma-carboxylase microsomale hépatique, enzyme dont dépend l'insertion d'un radical carboxyle sur les facteurs II, VII, IX et X. En l'absence de ce radical, les protéines ne peuvent fixer le calcium ionisé et ne sont pas activables : elles constituent les PIVKA (*protein induced by vitamin K antagonist*). En présence du radical, les protéines sont activables. Présentée en ampoules buvables et injectables de 2 et 10 mg.

Indications et posologie

1. Cholestases prolongées, accidents hémorragiques liés à un surdosage en antivitaminique K : 2 mg par voie IV ou 10 mg par voie SC (proscrire la voie IM surtout s'il existe un allongement du temps de Quick) : efficacité retardée de 6 à 8 heures. En cas de syndrome hémorragique patent ou menaçant, y associer une perfusion de plasma ou de fraction coagulante (voir Complexe prothrombinique).

2. Prévention et traitement de l'avitaminose K néonatale : 1 mg/kg per os à J0 et J1, ou en injection IM ou IV le jour de la naissance.

3. Intoxication par les rodenticides (morts au rat) : administration par voie IV lente d'une dose initiale de 0,25 mg/kg ; à répéter ou 50 à 100 mg per os pendant plusieurs jours, en fonction de la surveillance du taux de prothrombine.

Voir Antivitamines K, p. 68 et Principaux médicaments ou produits utilisés chez le nouveau-né, p. 398.

VITAMINE PP

Syn : acide nicotinique, nicotinamide. Hydrosoluble. On la trouve dans la viande, le poisson et le lait. Antipellagreuse. Spécialité : Nicobion, en comprimés à 500 mg.

Indication et posologie

Pellagre, maladie de Hartnup : 100 à 200 mg/j.

VORICONAZOLE

Liste I.

Antifongique triazolé. Son élimination est surtout hépatique (1 % excrété inchangé dans l'urine). Il est métabolisé par le CYP450 et le CYP2C19 dont le polymorphisme génétique explique la variabilité interindividuelle des concentrations de voriconazole. Interactions médicamenteuses très nombreuses. Spécialité : Vfend, en comprimés à 50 et 200 mg, poudre pour suspension buvable à 40 mg/l, poudre pour solution pour perfusion IV à 200 mg. Réservé à l'usage hospitalier.

Indications

Aspergilloses invasives (traitement de première intention). Candidémies chez les patients non neutropéniques. Infections invasives graves à *Candida* résistant au fluconazole. Infections fongiques graves à *Scedosporium* ou à *Fusarium*.

Posologie

1. Voie intraveineuse : dose de charge : 2 doses de 6 mg/kg à 12 heures d'intervalle à J1 ; dose de maintenance : 4 mg/kg/12 h.

2. Voie orale (patients > 40 kg) : dose de charge de 400 mg/12 heures à J1 ; dose de maintenance : 200 mg/12 heures. La forme orale doit être prise loin des repas.

Tolérance

Troubles visuels, réactions cutanées, perturbation des tests hépatiques, allongement de QT.

YOGOURT

Produit de la fermentation lactique du lait par le *Lactobacillus bulgaris* souvent associé au *Streptococcus lebanis*. Très riche en peptones, en acide lactique (8 g/l) et contenant 0,2 g d'alcool/l.

Indications

Celles des ferments lactiques.

ZANAMIVIR

Liste I.

Inhibiteur de la neuraminidase des virus grippaux A et B. Très faible biodisponibilité rendant impossible l'administration par voie orale et obligeant l'administration par inhalation. Spécialité : Relenza, poudre pour inhalation à 5 mg/dose.

Indications

Traitement curatif de la grippe A et B chez les sujets symptomatiques, quand le traitement peut être débuté 48 heures après le début des symptômes.

Posologie

Deux inhalations par jour pendant 5 jours, avec une dose quotidienne totale inhalée de 20 mg.

Tolérance

Irritation des voies respiratoires, troubles digestifs.

ZONISAMIDE

Liste I.

Antiépileptique. Benzisoxazole-sulfonamide. Spécialité : Zonegran, gélules à 25, 50 et 100 mg. Le dernier antiépileptique mis sur le marché.

Indications

En association, dans les épilepsies partielles de l'adulte avec ou sans généralisation secondaire.

Posologie

De 200 à 500 mg/j en deux prises. La progression posologique doit être lente, en débutant par 25 mg deux fois par jour et en augmentant par paliers de 100 mg/j par semaine. La dose efficace sera d'autant plus élevée que le traitement associé sera inducteur enzymatique.

Effets indésirables

Réactions allergiques cutanées ou hématologiques rares mais potentiellement graves.

Contre-indications

Allaitement.

Tsunami

Prescriptions particulières

CONCENTRATIONS THÉRAPEUTIQUES SANGUINES DES MÉDICAMENTS¹

Que prélever ?

Le sang veineux est prélevé généralement sans anticoagulant (tube sec), sauf pour les antirétroviraux (recueil sur héparinate de lithium [bouchon vert] ou éventuellement EDTA [bouchon violet]), l'isoniazide et les médicaments anti-rejet (ciclosporine A, tacrolimus, sirolimus, mycophénolate...) qui sont prélevés sur EDTA (Veinoject [bouchon violet]), leur dosage se faisant sur sang total. En général, un tube de sang de 5 ml est largement suffisant ; dans certaines circonstances, on peut doser sur des quantités moindres (1 ml) en particulier pour les nouveau-nés et les nourrissons.

Les nouvelles techniques types de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse sont maintenant employées pour le dépistage néonatal sur taches buvard, ce qui signifie que les dosages de l'ordre du nanomolaire sont possibles avec des volumes de 20 à 40 µl.

Pour tous renseignements : consulter le laboratoire de pharmacologie de votre CHU.

Techniques de dosage

Elles sont précisées pour chaque médicament dans les tableaux 94 et 95. On distingue la chromatographie en phase gazeuse (CPG) et l'immuno-analyse (IA), souvent sur automates [intérêt pour les urgences], la chromatographie liquide à haute performance (CLHP). Des dosages se font encore parfois avec des techniques manuelles (radio-immunologie et immuno-enzymologie). La CPG et la CLHP sont de plus en plus fréquemment couplées à la spectrométrie de masse (GC-MS, LC-MS), ce qui permet des gains en sensibilité et spécificité ainsi que des mesures de métabolites. Ces nouvelles techniques, en particulier la LC-MS, nécessitent un matériel coûteux et un personnel hautement qualifié. Elles ont pour avantage de ne requérir que des quantités minimales de sang (< 1 ml, si nécessaire) et permettent la détermination simultanée de plusieurs médicaments, leurs métabolites et d'autres marqueurs.

Résultats

Les tableaux ci-dessous rassemblent les taux sanguins (sang total, plasma ou sérum) qui sont couramment déterminés pour assurer une posologie optimale qui allie un effet thérapeutique maximal et des effets indésirables minimaux.

1. Article rédigé en collaboration avec A. Coquerel.

1. Les concentrations cibles sont le résultat de déterminations pour une population moyenne. La dispersion des résultats est due à l'influence de nombreux facteurs : sexe, âge, poids, états morbides associés (insuffisance rénale ou hépatique), prise simultanée d'autres médicaments.

2. Les taux toxiques sont ceux qui, pour une population moyenne, peuvent induire l'apparition de signes de surdosage (ceux-ci sont généralement dose-dépendants mais en pratique ils dépendent très souvent des états morbides ou des thérapeutiques associés).

I. DOSAGES ROUTINIERS

Dosages effectués de façon courante en pharmacologie (en moins de 24 heures, sauf samedi et jours fériés, pour les techniques non automatisées) (voir tableau 94).

Tableau 94. — Dosages des médicaments effectués en routine.

DCI	SPÉCIALITÉ PRINCEPS	MODE DE RECUEIL ET HORAIRES DES PRÉLÈVEMENTS	CONCENTRATIONS THÉRAPEUTIQUES HABITUELLES	TECHNIQUES
ANTICONVULSIVANTS				
Acide valproïque ou valproate de sodium	Dépakine, Dépakote	S ; le matin avant la prise	50 à 100 µg/ml	IA (ou CPG)
Carbamazépine	Tégrétol	«	4 à 12 µg/ml	IA (ou CPG)
Phénytoïne	Di-Hydan	«	7 à 15 µg/ml	IA (ou CPG)
Éthosuximide	Zarontin	«	40 à 100 µg/ml	IA (ou CPG)
Phénobarbital	Gardénal, Alepsal	«	15 à 25 µg/ml	IA (ou CPG)
ANXIOLYTIQUES, TRANQUILLISANTS, SÉDATIFS				
Clonazépan	Rivotril	S ; après perfusion ou injection ou le matin avant la prise	Anxiolytique : 15-50 ng/ml Anticonvulsivant : 100 à 500 ng/ml	CPG ou LC-MS
Diazépan	Valium	«	Anxiolytique : 100 à 400 ng/ml Anticonvulsivant : 200 à 1 200 ng/ml	CPG ou LC-MS
Méprobamate	Équanil	Le matin avant la prise	5 à 30 µg/ml	CPG ou LC-MS
Midazolam	Hypnovel	S, H, E	30 à 100 ng/ml (patients éveillés) 200 à 2 100 ng/ml (sédation profonde)	CLHP ou LC-MS

Milieux de recueil = S : sérum (tube sec), H : tube hépariné, E : tube EDTA.

Techniques de dosage = IA : immuno-analyse, CLHP : chromatographie liquide à haute performance, CPG : chromatographie en phase gazeuse, LC-MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse.

Tableau 94. — Dosages des médicaments effectués en routine. (suite)

DCI	SPÉCIALITÉ PRINCEPS	MODE DE RECUEIL ET HORAIRES DES PRÉLÈVEMENTS	CONCENTRATIONS THÉRAPEUTIQUES HABITUELLES	TECHNIQUES
Thiopental	Nesdonal	S, H ; (i) conc résiduelle, (ii) anesthésie générale pour hypo-métabolisme	(i) 1 à 1,5 µg/ml (lim toxicité < 10 µg/ml) (ii) 15 à 60 µg/ml	CPG ou LC-MS
ANTIDÉPRESSEURS				
Lithium	Téralithe, Téralithe LP	S, E (pas d'héparinate de lithium !) ; conc résiduelle (24 h)	0,5 à 0,8 mmol/l toxicité > 1 mmol/l	Spectrométrie ; électrode spécifique
STIMULANTS RESPIRATOIRES				
Théophylline	Euphylline	Avant la prise	7 à 15 µg/ml	IA ou CPG
Caféine	Caféine	Pour ajustement de perfusion (nouveau-né)	8 à 12 µg/ml	IA ou CPG
CARDIOTONIQUES				
Digoxine	Digoxine Nativelle	S ; le matin avant la prise	0,8 à 2 ng/ml	IA
ANTI-INFECTIEUX, ANTIBACTÉRIENS				
Amikacine	Amiklin	S, le matin avant la prise	Vallée : 2 à 8 µg/ml Pics : (i) 40-80 µg/ml si 1 injection (ii) 20-30 µg/ml si 2 injections	IA ou CLHP
Gentamicine	Gentalline	«	Vallée < 2 µg/ml Pic : 5 à 12 µg/ml	IA ou CLHP
Nétilmicine	Nétromicine	«	Vallée < 2 µg/ml Pic : (i) 15 -20 µg/ml (1 injection) (ii) 10 à 15 µg/ml (2 injections)	CLHP
Téicoplanine	Targocid	«	Min : 15 à 20 µg/ml (30 µg/ml si endocardite à <i>S. aureus</i>) ; max inutile	IA ou CLHP

Milieux de recueil = S : sérum (tube sec), H : tube hépariné, E : tube EDTA.

Techniques de dosage = IA : immuno-analyse, CLHP : chromatographie liquide à haute performance, CPG : chromatographie en phase gazeuse, LC-MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse.

Tableau 94. — Dosages des médicaments effectués en routine. (suite)

DCI	SPÉCIALITÉ PRINCEPS	MODE DE RECUEIL ET HORAIRES DES PRÉLÈVEMENTS	CONCENTRATIONS THÉRAPEUTIQUES HABITUELLES	TECHNIQUES
Vancomycine	Vancocine	«	Min : 10-12 µg/ml Max : 20-40 µg/ml (si perfusion continue < 30 µg/ml)	IA ou CLHP
ANTITUBERCULEUX				
Isoniazide	Rimifon	3 h après la prise, très précisément	1 à 2 µg/ml 3 h après la prise	CLHP
ANTIPALUDÉENS				
Quinine	Quinimax, Quinoforme, Surquina	S ; le matin avant la prise	10 à 15 µg/ml	CLHP
ANTALGIQUES, ANTIPYRÉTIQUES, ANTHINFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS				
Paracétamol	Doliprane, Dafalgan	Suspicion d'intoxication	Infratoxique si : < 200 µg/ml 4 h après la prise < 50 µg/ml 12 h après la prise	IA ou CLHP
Acide acétylsalicylique	Aspégic	S ; conc résiduelle	Infratoxique : 150 à 200 µg/ml	IA ; CLHP
IMMUNOMODULATEURS, MÉDICAMENTS ANTI-REJET DE GREFFE				
Ciclosporine A	Néoral, Sandimmun	E ; avant la prise (T ₀) ou 2 heures après (T ₂)	100 à 300 ng/ml à T ₀ 500 à 1 200 ng/ml 2 h après la prise	IA ou LC-MS
Mycophénolate	Cellcept, Myfortic	E ; avant la prise	Valeur résiduelle recommandée ? AUC : 45 mg/l/h (valeurs extrêmes 30-60)	CLHP ou LC-MS
Tacrolimus	Prograf, Advagraf (LP)	«	5 à 15 ng/ml	IA ou LC-MS
ANTINÉOPLASIQUES				
Améthoptérine	Méthotrexate	S, E ; (i) fin de perfusion ou (ii) résiduel	(i) efficacité (fin de perf) > 10 ⁻⁶ mol/l à J1-J2 (ii) sauvetage par l'acide folinique : < 0,05 µmol/l 72 h après la prise	

Milieux de recueil = S : sérum (tube sec), H : tube hépariné, E : tube EDTA.

Techniques de dosage = IA : immuno-analyse, CLHP : chromatographie liquide à haute performance, CPG : chromatographie en phase gazeuse, LC-MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse.

Cas des médicaments anti-rejet

1. Ciclosporine A. Les concentrations recommandées sont fonction du délai après greffe :

a) au temps « 0 » (concentration résiduelle 12 heures après la prise) : on admet qu'après greffe de rein la concentration doit être entre 150 et 300 ng/ml le 1^{er} trimestre dans la mesure où il y a un autre immunosuppresseur, entre 150 et 250 ng/ml de 2 à 6 mois et de 120 à 200 ng/ml au-delà de 6 mois (ou relais par un anti-mTOR : évérolimus ou sirolimus). Ces données sont évolutives et dépendantes de traitements associés (mycophénolate ou sirolimus/évérolimus) ;

b) 2 heures après la prise, on recommande de 0 à 6 mois : 800-1 200 ng/ml, de 6 à 12 mois : 640-960 ng/ml, et au-delà de 12 mois : 480-720 ng/ml.

2. Mycophénolate. Il existe de fortes variations de pharmacocinétique interindividuelles ; de ce fait, on a établi des valeurs recommandées en intégrant l'ensemble de la courbe (AUC) à partir de trois prélèvements faits 20 minutes, 1 heure et 3 heures après la prise.

II. DOSAGES OCCASIONNELS

Tableau 95. — Dosages effectués de façon occasionnelle en pharmacologie.

DCI	SPÉCIALITÉ PRINCEPS	TUBE DE RECUEIL ET HORAIRES DES PRÉLÈVEMENTS	CONCENTRATIONS THÉRAPEUTIQUES HABITUELLES	TECHNIQUES
ANTICONVULSIVANTS				
Felbamate	Toloxa	S ; le matin avant la prise	50 à 110 µg/ml	LC-MS
Gabapentine	Neurontin	«	4 à 12 µg/ml	LC-MS
Lamotrigine	Lamictal	«	3 à 14 µg/ml	LC-MS
Topiramate	Epitomax	«	2 à 25 µg/ml	LC-MS
HYPNOTIQUES				
Zolpidem	Stilnox	S ; conc résiduelle	< 20 ng/ml (8 h après la prise)	LC-MS
Zopiclone	Imovane	«	< 30 ng/ml (8 h après la prise)	LC-MS
Flunitrazépam	Rohypnol, Narcozep	«	5 à 10 ng/ml	CPG
ANXIOLYTIQUES, TRANQUILLISANTS, SÉDATIFS				
Alprazolam	Xanax	S ; le matin avant la prise	20 à 40 ng/ml	LC-MS

Milieux de recueil = S : sérum (tube sec), H : tube hépariné, E : tube EDTA.

Techniques de dosage (colonne 5) = IA : immuno-analyse, CLHP : chromatographie liquide à haute performance, CPG : chromatographie en phase gazeuse, LC-MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, RI : radio-immunologie.

* Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ne sont actifs qu'après une triple phosphorylation intracellulaire. Les relations entre les concentrations plasmatiques du médicament et celles de leurs dérivés triphosphorylés dans les cellules mononucléées ne sont pas établies.

** Les dosages sont inutiles pour l'utilisation des formes transcutanées, sublinguales, jugales et transnasales, prescrites lorsque la posologie de morphine est stabilisée. On se base alors sur la tolérance clinique en faisant une titration prudente (dose test, éventuellement modulée selon l'importance et la durée de l'effet observé).

Tableau 95. — Dosages effectués de façon occasionnelle en pharmacologie. (suite)

DCI	SPÉCIALITÉ PRINCEPS	TUBE DE RECUEIL ET HORAIRES DES PRÉLÈVEMENTS	CONCENTRATIONS THÉRAPEUTIQUES HABITUELLES	TECHNIQUES
Bromazépam	Lexomil	«	20 à 100 ng/ml	LC-MS
Clobazam	Urbanyl	«	100 à 500 ng/ml	CPG ou LC-MS
Clorazépate	Tranxène	«	100 à 400 ng/ml	CPG ou LC-MS
Lorazépam	Témesta	«	50 à 100 ng/ml	CPG ou LC-MS
Nitrazépam	Mogadon	«	30 à 60 ng/ml	CPG ou LC-MS
Nordazépam	Nordaz	«	200 à 400 ng/ml	CPG ou LC-MS
Oxazépam	Séresta	«	800 à 1 200 ng/ml	CPG ou LC-MS
NEUROLEPTIQUES				
Aripiprazole	Abilify	S ; le matin avant la prise	Conc résiduelle : 150-250 ng/ml	LC-MS
Clozapine	Leponex	E, H, S ; conc résiduelle	300 à 700 ng/ml	LC-MS
Cyamémazine	Tercian	S ; le matin avant la prise	0,05-0,4 µg/ml	CLHP ou LC-MS
Halopéridol	Haldol	«	3 à 10 ng/ml	CPG ou LC-MS
Lévomépromazine	Nozinan	«	50 à 150 ng/ml	LC-MS
Loxapine	Loxapac	«	4-12 ng/ml (7-20 si métabolite 8-OH)	LC-MS
Olanzapine	Zyprexa	«	1 à 4 ng/ml	LC-MS
Risperidone	Risperdal	S, H, E ; conc résiduelle	20 à 30 ng/ml	LC-MS
ANTIDÉPRESSEURS				
Amitriptyline	Laroxyl	Le matin avant la prise	50 à 200 ng/ml	CLHP ou LC-MS

Milieux de recueil = S : sérum (tube sec), H : tube hépariné, E : tube EDTA.

Techniques de dosage (colonne 5) = IA : immuno-analyse, CLHP : chromatographie liquide à haute performance, CPG : chromatographie en phase gazeuse, LC-MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, RI : radio-immunologie.

* Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ne sont actifs qu'après une triple phosphorylation intracellulaire. Les relations entre les concentrations plasmatiques du promédicament et celles de leurs dérivés triphosphorylés dans les cellules mononucléées ne sont pas établies.

** Les dosages sont inutiles pour l'utilisation des formes transcutanées, sublinguales, jugales et transnasales, prescrites lorsque la posologie de morphine est stabilisée. On se base alors sur la tolérance clinique en faisant une titration prudente (dose test, éventuellement modulée selon l'importance et la durée de l'effet observé).

Tableau 95. — Dosages effectués de façon occasionnelle en pharmacologie. (suite)

DCI	SPÉCIALITÉ PRINCEPS	TUBE DE RECUEIL ET HORAIRES DES PRÉLÈVEMENTS	CONCENTRATIONS THÉRAPEUTIQUES HABITUELLES	TECHNIQUES
Citalopram	Seropram	S ; le matin avant la prise	(en attente de confirmation)	LC-MS
Clomipramine	Anafranil	«	50 à 200 ng/ml (+ métabolite déméthylé 50 à 200 ng/ml)	CPG ou CLHP ou LC-MS
Escitalopram	Seroplex	«	0-25 ng/ml	LC-MS
Fluoxétine	Prozac	«	50 à 150 ng/ml	CLHP ou LC-MS
Imipramine	Tofranil	«	50 à 150 ng/ml	CPG ou CLHP ou LC-MS
Maprotiline	Ludiomil	«	180 à 400 ng/ml	CLHP ou LC-MS
Miansérine	Athymil	«	15 à 70 ng/ml	CLHP ou LC-MS
Viloxazine	Vivalan	«	100 à 1 000 ng/ml	CLHP ou LC-MS
ANTI-ARYTHMIQUES				
Acébutolol	Sectral	S ; le matin avant la prise	200 à 2 000 ng/ml	CLHP ou LC-MS
Amiodarone	Cordarone	S ; sans horaire	500 à 2 500 ng/ml	CLHP ou LC-MS
Diltiazem	Tildiem	S ; le matin avant la prise	50 à 300 ng/ml	CPG
Disopyramide	Rythmodan	«	3 à 5 µg/ml	CPG
Flécaïnone	Flécaïne	«	Adultes : 300-800 ng/ml Enfants : 200-500 ng/ml	CLHP ou LC-MS
Hydroquinidine	Sérécór	«	1,0 à 1,8 µg/ml	CLHP
Labétalol	Trandate	«	30 à 165 ng/ml	CLHP ou LC-MS

Milieux de recueil = S : sérum (tube sec), H : tube hépariné, E : tube EDTA.

Techniques de dosage (colonne 5) = IA : immuno-analyse, CLHP : chromatographie liquide à haute performance, CPG : chromatographie en phase gazeuse, LC-MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, RI : radio-immunologie.

* Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ne sont actifs qu'après une triple phosphorylation intracellulaire. Les relations entre les concentrations plasmatiques du promédicament et celles de leurs dérivés triphosphorylés dans les cellules mononucléées ne sont pas établies.

** Les dosages sont inutiles pour l'utilisation des formes transcutanées, sublinguales, jugales et transnasales, prescrites lorsque la posologie de morphine est stabilisée. On se base alors sur la tolérance clinique en faisant une titration prudente (dose test, éventuellement modulée selon l'importance et la durée de l'effet observé).

Tableau 95. — Dosages effectués de façon occasionnelle en pharmacologie. (suite)

DCI	SPÉCIALITÉ PRINCEPS	TUBE DE RECUEIL ET HORAIRES DES PRÉLÈVEMENTS	CONCENTRATIONS THÉRAPEUTIQUES HABITUELLES	TECHNIQUES
Propranolol	Avlocardyl	«	50 à 150 ng/ml	CLHP
Sotalol	Sotalex	«	500 à 4 000 ng/ml	CLHP ou LC-MS
ANTIBACTÉRIENS				
Acide fusidique	Fucidine	S ; le matin avant la prise	Cmax : 30 à 35 µg/ml	CLHP
Ciprofloxacine	Ciflox	«	Pic : 2 à 6 µg/ml Cmin : 0,11 à 0,7 µg/ml (selon dose et nb de perf)	CLHP
Ofloxacine	Oflocet	«	Vallée : 0,3 à 0,5 µg/ml ; Pjc : 5 à 6 µg/ml	CLHP
Péfloxacin	Péflacine	«	Pic : 2 à 4 µg/ml (4 à 10 µg/ml si admin répétées)	CLHP
Sulfaméthoxazole	Bactrim	«	20 à 40 µg/ml	CLHP
Triméthoprime		«	1 à 3 µg/ml	CHLP ou CPG
Sulfapyridine	Salazopyrine	«	2 à 8 µg/ml	CLHP
ANTITUBERCULEUX				
Éthambutol	Dexambutol, Myambutol	S ; le matin avant la prise	2 à 5 µg/ml	CPG
Rifampicine	Rifadine, Rifinah, Rifater	«	Cmax (2 h après la prise) : 4 à 24 µg/ml avec Cmax/CMB* > 24)	CLHP
ANTIPALUDÉENS				
Chloroquine	Nivaquine	S ; le matin avant la prise	20 à 200 ng/ml	CLHP
Doxycycline	Vibramycine	«	Conc résiduelle > 1 µg/ml	CLHP

Milieux de recueil = S : sérum (tube sec), H : tube hépariné, E : tube EDTA.

Techniques de dosage (colonne 5) = IA : immuno-analyse, CLHP : chromatographie liquide à haute performance, CPG : chromatographie en phase gazeuse, LC-MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, RI : radio-immunologie.

* Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ne sont actifs qu'après une triple phosphorylation intracellulaire. Les relations entre les concentrations plasmatiques du promédicament et celles de leurs dérivés triphosphorylés dans les cellules mononucléées ne sont pas établies.

** Les dosages sont inutiles pour l'utilisation des formes transcutanées, sublinguales, jugales et transnasales, prescrites lorsque la posologie de morphine est stabilisée. On se base alors sur la tolérance clinique en faisant une titration prudente (dose test, éventuellement modulée selon l'importance et la durée de l'effet observé).

Tableau 95. — Dosages effectués de façon occasionnelle en pharmacologie. (suite)

DCI	SPÉCIALITÉ PRINCEPS	TUBE DE RECUEIL ET HORAIRES DES PRÉLÈVEMENTS	CONCENTRATIONS THÉRAPEUTIQUES HABITUELLES	TECHNIQUES
Méfloquine	Lariam	S, H, E ; Cmax (6-24 h après la prise)	Cmax 1 à 2 µg/ml à l'état d'équilibre (7 à 10 semaines)	CLHP
ANTIFONGIQUES				
Amphotéricine B	Abelcet, Ambisone	S ; conc résiduelle (Cmax fonction de la dose)	Conc > 300 ng/ml (Cmax [fin perf] de 1 mg/kg = 1,5 à 2 µg/ml)	CLHP
Fluconazole	Triflucan	S ; le matin avant la prise	10 à 20 µg/ml	CLHP
Itraconazole	Sporanox	«	Cmin > 250 ng/ml Cmax < 2 000 ng/ml	CLHP
ANTIRÉTROVIRAUX (ANTI-VIH)				
Abacavir (ABC)*	Ziagen	H, E, S ; conc résiduelle (+ typage HLA préalable)	Cmin : 60 à 100 ng/ml	CLHP
Amprénavir	Agénérase	H, E, S ; conc résiduelle	Cmin : 300 à 700 ng/ml	CLHP
Atazanavir	Reyataz	«	Cmin > 270 ng/ml	CLHP
Darunavir	Prezista	«	2 à 3 µg/ml (12 h après la prise)	CLHP
Didanosine (ddI)*	Videx	«	Cmax : 0,5 à 2,8 µg/ml	CLHP
Efavirenz	Sustiva	«	Cmin : 1 à 4 µg/ml (12 h après la prise)	CLHP
Emtricitabine	Emtriva	«	Cmin : 100 ng/ml	CLHP
Enfuvirtide	Fuzeon	«	> 1 µg/ml	CLHP
Étravirine	Intencele	«	Cmin : 300 ng/ml	CLHP

Milieux de recueil = S : sérum (tube sec), H : tube hépariné, E : tube EDTA.

Techniques de dosage (colonne 5) = IA : immuno-analyse, CLHP : chromatographie liquide à haute performance, CPG : chromatographie en phase gazeuse, LC-MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, RI : radio-immunologie.

* Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ne sont actifs qu'après une triple phosphorylation intracellulaire. Les relations entre les concentrations plasmatiques du promédicament et celles de leurs dérivés triphosphorylés dans les cellules mononucléées ne sont pas établies.

** Les dosages sont inutiles pour l'utilisation des formes transcutanées, sublinguales, jugales et transnasales, prescrites lorsque la posologie de morphine est stabilisée. On se base alors sur la tolérance clinique en faisant une titration prudente (dose test, éventuellement modulée selon l'importance et la durée de l'effet observé).

Tableau 95. — Dosages effectués de façon occasionnelle en pharmacologie. (suite)

DCI	SPÉCIALITÉ PRINCEPS	TUBE DE RECUEIL ET HORAIRES DES PRÉLÈVEMENTS	CONCENTRATIONS THÉRAPEUTIQUES HABITUELLES	TECHNIQUES
Indinavir	Crixivan	«	Cmin : 100 à 300 ng/ml	CLHP
Lamivudine (3TC)	Epivir, Zeffix	«	Cmin 100 à 200 ng/ml Cmax : 1,5 à 2 µg/ml	CLHP
Lopinavir (+ ritonavir)	Kaletra	«	Cmin (Lopinavir) : 3 à 8 µg/ml	CLHP
Nelfinavir	Viracept	«	Cmin : 500 à 1 200 ng/ml	CLHP
Névirapine	Viramune	«	Cmin : 3 à 8 ng/ml	CLHP
Raltégravir	Isentress	«	Cmin : 30 à 120 ng/ml	CLHP
Ritonavir	Norvir	«	Cmin : 1 à 5 µg/ml pour 10 mg/kg (non évalué si « booster »)	CLHP
Saquinavir	Invirase, Fortovase	«	Cmin : 200 à 300 ng/ml	CLHP
Stavudine (d4T)*	Zerit	H, E, S ; conc résiduelle et Cmax (1 h après la prise)	Cmin : 30-40 ng/ml Cmax : 600-1 000 ng/ml	CLHP
Ténofovir disoprostil	Viread	H, E, S ; conc résiduelle	Cmin < 150 ng/ml	CLHP
Tipranavir	Aptivus	«	Cmin : 12 à 25 µg/ml	CLHP
Zidovudine (AZT)*	Retrovir	H, E, S ; conc résiduelle et 1 h après la prise	Cmin > 100 ng/ml ; Cmax : 1,2 à 2,1 µg/ml	CLHP
AUTRES ANTIVIRAUX				
Aciclovir	Zovirax	S ou H	Conc (post-perf) : 7 à 21 µg/ml	CLHP

Milieux de recueil = S : sérum (tube sec), H : tube hépariné, E : tube EDTA.

Techniques de dosage (colonne 5) = IA : immuno-analyse, CLHP : chromatographie liquide à haute performance, CPG : chromatographie en phase gazeuse, LC-MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, RI : radio-immunologie.

* Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ne sont actifs qu'après une triple phosphorylation intracellulaire. Les relations entre les concentrations plasmatiques du promédicament et celles de leurs dérivés triphosphorylés dans les cellules mononucléées ne sont pas établies.

** Les dosages sont inutiles pour l'utilisation des formes transcutanées, sublinguales, jugales et transnasales, prescrites lorsque la posologie de morphine est stabilisée. On se base alors sur la tolérance clinique en faisant une titration prudente (dose test, éventuellement modulée selon l'importance et la durée de l'effet observé).

Tableau 95. — Dosages effectués de façon occasionnelle en pharmacologie. (suite)

DCI	SPÉCIALITÉ PRINCEPS	TUBE DE RECUEIL ET HORAIRES DES PRÉLÈVEMENTS	CONCENTRATIONS THÉRAPEUTIQUES HABITUELLES	TECHNIQUES
Ganciclovir	Cymévan	H (S) ; conc résiduelle	1 à 2 µg/ml	CLHP
ANESTHÉSQUES LOCAUX				
Bupivacaïne	Marcaïne	S ; conc résiduelle	< 1 000 ng/ml (après anesthésie loco-régionale)	CPG ou LC-MS
Lévobupivacaïne	Chirocaïne	«	Après perf (0,6 mg/kg) pic = 1,4 µg/ml conc résiduelle après péridurale ou bloc plexique < 0,7 µg/ml	CPG ou LC-MS
Mépipivacaïne	Carbocaïne, Scandicaïne	«	Pic (à 15- 20 minutes) : 1,25 à 3,5 µg/ml après péridurale ou bloc plexique	CPG ou LC-MS
Ropivacaïne	Naropeine	«	< 1 000 ng/ml (après anesthésie loco- régionale)	CPG ou LC-MS
ANTALGIQUES, ANTIPYRÉTIQUES, ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS				
Kétoprofène	Profémid	S ; conc résiduelle	0,5 à 1 µg/ml	
Indométacine	Indocid	«	0,5 à 3 µg/ml	CLHP
ANTALGIQUES MORPHINIQUES « MINEURS » (PALIER 2 DE L'OMS)				
Tramadol	Topalgic, Contramal	S ; conc résiduelle	100-300 ng/ml	CLHP ou LC-MS
ANTALGIQUES MAJEURS (PALIER 3 DE L'OMS)**				
Morphine	Skenan, Moscontin	S ; conc résiduelle	10 à 100 ng/ml (dépend de la tolérance +++)	CLHP
IMMUNOMODULATEURS, MÉDICAMENTS ANTI-REJET				
Évérolimus	Certican	E ; avant la prise	3 à 8 ng/ml	IA ou CL-SM

Milieux de recueil = S : sérum (tube sec), H : tube hépariné, E : tube EDTA.

Techniques de dosage (colonne 5) = IA : immuno-analyse, CLHP : chromatographie liquide à haute performance, CPG : chromatographie en phase gazeuse, LC-MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, RI : radio-immunologie.

* Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ne sont actifs qu'après une triple phosphorylation intracellulaire. Les relations entre les concentrations plasmatiques du promédicament et celles de leurs dérivés triphosphorylés dans les cellules mononucléées ne sont pas établies.

** Les dosages sont inutiles pour l'utilisation des formes transcutanées, sublinguales, jugales et transnasales, prescrites lorsque la posologie de morphine est stabilisée. On se base alors sur la tolérance clinique en faisant une titration prudente (dose test, éventuellement modulée selon l'importance et la durée de l'effet observé).

Tableau 95. — Dosages effectués de façon occasionnelle en pharmacologie. (suite)

DCI	SPÉCIALITÉ PRINCEPS	TUBE DE RECUEIL ET HORAIRES DES PRÉLÈVEMENTS	CONCENTRATIONS THÉRAPEUTIQUES HABITUELLES	TECHNIQUES
Sirolimus (rapamycine)	Rapamune	«	De 0 à 3 mois (traitement anticalcineurine associé) : 4 à 12 ng/ml > 3 mois post-greffe : (sans traitement associé) 12-20 ng/ml	IA (valeurs majorées de +25 %) ou CL-SM
<i>ANTINÉOPLASIQUES, ANTICANCÉREUX</i>				
5-fluoro-uracile	Flurouracile	E, H, fin de perfusion/8 h	Fin de perf < 3 µg/ml	CLHP, CG-SM ou LC-MS
Imatinib	Glivec	S, (E, H) ; conc résiduelle, avant la prise	> 1 µg/ml	CLHP
<i>HORMONES ET VITAMINES</i>				
Vitamine D	Stérogyl, Uvestérol	Le matin avant la prise	Métabolite 25-OH-D3 : 20 à 60 ng/ml	RI ou CL-SM
25-OH-Vitamine D3	Dédrogyl	«	20 à 60 ng/ml	RI ou CL-SM
1-25(OH) ₂ - Vitamine D3	Rocaltrol	«	20 à 96 pg/ml	RI ou CL-SM

Milieux de recueil = S : sérum (tube sec), H : tube hépariné, E : tube EDTA.

Techniques de dosage (colonne 5) = IA : immuno-analyse, CLHP : chromatographie liquide à haute performance, CPG : chromatographie en phase gazeuse, LC-MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, RI : radio-immunologie.

* Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ne sont actifs qu'après une triple phosphorylation intracellulaire. Les relations entre les concentrations plasmatiques du promédicament et celles de leurs dérivés triphosphorylés dans les cellules mononucléées ne sont pas établies.

** Les dosages sont inutiles pour l'utilisation des formes transcutanées, sublinguales, jugales et transnasales, prescrites lorsque la posologie de morphine est stabilisée. On se base alors sur la tolérance clinique en faisant une titration prudente (dose test, éventuellement modulée selon l'importance et la durée de l'effet observé).

UTILISATION DES MÉDICAMENTS CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL

L'insuffisance rénale modifie le métabolisme de nombreux médicaments. Le risque d'accumulation et de toxicité doit être pris en compte chez ces patients par un ajustement de posologie en fonction du degré d'insuffisance rénale (voir tableau 96).

Deux méthodes sont utilisées : réduction des doses unitaires en maintenant l'espacement et/ou espacement des intervalles entre les doses unitaires qui ne sont pas modifiées. La posologie et le schéma d'administration dépendent de l'indication du traitement. Pour beaucoup de médicaments, on peut s'assurer de la justesse de cette adaptation par un dosage plasmatique (voir p. 373).

Tableau 96. — Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal.

MÉDICAMENT	POSOLOGIE SELON CLAIRANCE DE LA CRÉATININE (ml/min)			
	Posologie usuelle (selon l'indication)	30 à 60 ml/min	15 à 30 ml/min	< 15 ml/min
ANTIBIOTIQUES				
Pénicilline G	1 MUI/4-8 h	1 MUI/4-8 h	1 MUI/6-12 h	1 MUI/8-24 h
Oracilline	10 ⁶ UI/6-12 h	10 ⁶ UI/6-12 h	10 ⁶ UI/6-12 h	10 ⁶ UI/6-12 h
Cloxacilline	25-100 mg/kg/24 h	25-100 mg/kg/j	25-100 mg/kg/j	25-100 mg/kg/j
Ampicilline } Amoxicilline }	0,5 à 4 g/8-12 h	0,5 à 4 g/8-12 h	0,5 à 2 g/8-12 h	0,5 à 1 g/8-24 h
Amoxicilline/ clavulanate }	1 à 4 g/8-12 h	1 à 4 g/8-12 h	0,5 à 2 g/8-12 h	0,5 à 1 g/8-24 h
Ceftazidime	1 à 2 g/8 h	1 à 3 g/24 h	1 g/24 h	1-2 g/48 h
Céfalotine	0,5-1 g/4-6 h	0,5-1,5 g/6 h	0,5 à 1 g/6 h	0,5 g/6-8 h
Céfalexine	1 g/12 h	0,5 g/12 h	0,5 g/24 h	0,25 g/12-24 h
Ceftriaxone	1 à 2 g/24 h	1 à 2 g/24 h	1 à 2 g/24 h	1 à 2 g/48 h
Céfotaxime	3 à 12 g/24 h	1 à 2 g/6-12 h	0,75 à 2 g/ 8-12 h	0,75 à 3 g/24 h
Céfoxitine	1 à 2 g/6-8 h	1 à 2 g/8-12 h	1 à 2 g/12-24 h	0,5 à 1 g/24 h
Gentamicine } Tobramycine }	3 mg/kg/24 h	1,5 à 2 mg/kg	1,5 à 2 mg/kg	1,5 à 2 mg/kg
Nétilmicine	4 à 6 mg/kg/24 h	1,5 à 2 mg/kg	1,5 à 2 mg/kg	1,5 à 2 mg/kg
Amikacine	15 mg/kg/24 h	5 à 7,5 mg/kg, puis ajuster	5 à 7,5 mg/kg, puis ajuster	5 à 7,5 mg/kg, puis ajuster
Streptomycine	0,5 à 1,5 g/24 h	15 mg/kg, puis 7,5 mg/kg/48 h	15 mg/kg, puis 7,5 mg/kg/48 h	15 mg/kg, puis 7,5 mg/kg/ 48-72 h
Érythromycine	1 g/6-12 h	1 g/6-12 h	1 g/6-12 h	0,5 à 1 g/8-24 h
Clindamycine	0,6 à 2,4 g/j	0,6 à 2,4 g/j	0,6 à 2,4 g/j	0,6 à 2,4 g/j
Lincomycine	0,5 ou 0,6 g/6-24 h	0,5-0,6 g/8-24 h	0,5-0,6 g/8-24 h	0,5-0,6 g/ 12-24 h
Sulfaméthoxazole + triméthoprime	0,8 à 1,6 g/8-12 h	0,8-1,6 g/ 8-48 h	0,4-0,8 g/ 8-96 h	0,4-0,8 g/ 8-48 h
Doxycycline	0,1-0,2 g/24 h	0,1-0,2 g/24 h	0,1-0,2 g/24 h	0,1-0,2 g/24 h
Minocycline	0,1 g/24 h	0,1 g/24 h	0,1 g/24 h	0,1 g/24 h
Vancomycine	1 g/12 h	1 g, puis 0,5 à 1 g selon taux	1 g, puis 0,5 à 1 g selon taux	1 g, puis 0,5 à 1 g selon taux
Téicoplanine	0,4 g/12-24 h, puis 0,2 à 0,4 g/24 h	0,4 g/12-24 h, puis 0,2 g/24 h	0,4 g/12-24 h, puis 0,2-0,4 g/72 h	
Ciprofloxacine	0,2-0,4 g/8-12 h	0,2-0,4 g/12 h	0,2-0,4 g/24 h	0,2-0,4 g/24 h

Tableau 96. — Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal. (suite)

MÉDICAMENT	POSOLOGIE SELON CLAIRANCE DE LA CRÉATININE (ml/min)			
	Posologie usuelle (selon l'indication)	30 à 60 ml/min	15 à 30 ml/min	< 15 ml/min
Ofloxacin	0,2-0,8 g/24 h	0,2-0,4 g/8-12 h	0,1-0,4 g/8-24 h	0,15 à 0,2 g/ 24-48 h
ANTITUBERCULEUX				
Éthambutol	20 mg/kg/24 h	20 mg/kg/36 h	20 mg/kg/36 h	20 mg/kg/48 h
Isoniazide	4-5 mg/kg/24 h	3-5 mg/kg/24 h	3-5 mg/kg/24 h	3-5 mg/kg/24 h
Rifampicine	10-30 mg/kg/24 h	10- 30 mg/kg/24 h	10- 30 mg/kg/24 h	10- 30 mg/kg/24 h
ANTIFONGIQUES				
Amphotéricine B	0,1-1 mg/kg/j	Préférer forme liposomale		Proscrire
5-Fluoro-cytosine	100-200 mg/kg/6 h	25-50 mg/kg/ 6-12 h	25- 50 mg/kg/24 h	25 mg/kg, puis selon dosage
Miconazole } Kétoconazole }	125 mg/6 h 200-600 mg/j	125 mg/6 h 200-600 mg/j	125 mg/6 h 200-600 mg/j	125 mg/6 h 200-600 mg/j
Fluconazole	Selon indication	Toutes les 48 h	Toutes les 48 h	Toutes les 72 h
ANTIMITOTIQUES				
Aracytine	0,02-0,1 mg/m ² /24 h	0,02-0,1 mg/24 h	0,02-0,1 mg/m ² /24 h	
Adriamycine	40-75 mg/m ²	40-75 mg/m ²	40-75 mg/m ²	40-75 mg/m ²
Azathioprine	1-5 mg/kg/24 h	1-5 mg/kg/24 h	0,75-3,75 mg/kg/24 h	
Bléomycine	10-20 mg/m ²	7,5-15 mg/m ²	7,5-15 mg/m ²	5-10 mg/m ²
Busulfan	Induction : 0,06 mg/kg/j ; entretien : 0,5-2 mg/j ; greffe de moelle : 1 mg/kg/6 h			
Cisplatine	50-120 mg/m ²	25-60 mg/m ²	25-60 mg/m ²	25 mg/m ²
Cyclophosphamide	1,3 mg/m ²	1,3 mg/m ²	1,3 mg/m ²	0,075-3 g/m ²
5-Fluoro-uracile	0,3-0,6 g/m ² / 24 h	0,3-0,6 g/m ² / 24 h	0,3-0,6 g/m ² / 24 h	0,3-0,6 g/m ² / 24 h
Méthotrexate – doses usuelles – fortes doses + acide folinique	8-50 mg/m ² 1-3 g/m ²	6,4-40 mg/m ² 0,8-2,4 g/m ²	4-25 mg/m ² 0,5-1,5 g/m ²	Proscrire
Vincristine } Vinblastine }	1,4 g/m ² 1,5 à 7 mg/m ²	1,4 g/m ² 1,5 à 7 mg/m ²	1,4 g/m ² 1,5 à 7 mg/m ²	1,4 g/m ² 1,5 à 7 mg/m ²
Lénalidomide	25 mg/24 h	10 mg/24 h	15 mg/48 h	5 mg/24 h
Capécitabine	1 250 mg/m ² /12 h	1 000 mg/m ² / 12 h	Proscrire	
Streptozotocine	500 mg/m ² 5 j/mois	Proscrire		

Tableau 96. — Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal. (suite)

MÉDICAMENT	POSOLOGIE SELON CLAIRANCE DE LA CRÉATININE (ml/min)			
	Posologie usuelle (selon l'indication)	30 à 60 ml/min	15 à 30 ml/min	< 15 ml/min
ANTICOAGULANTS				
Héparine	Adaptation aux tests habituels			
Fondaparinux	7,5-10 mg/24 h	5-7,5 mg/24 h	Proscrire	
Antivitamine K	Adaptation aux tests habituels			
Thrombolytiques	Adaptation aux tests habituels			
Hirudine	0,4 mg/kg, puis 0,15 mg/kg/h	50 %	15 %	Proscrire
TONICARDIAQUES				
Digitoxine	0,8 à 1,2 mg en 2-4 jours, puis 0,4 à 0,8 mg/semaine			
Digoxine	PO 0,125-0,25 mg/j IV 0,025-0,5 mg/j	0,03125-0,1975 mg/j 0,00625-0,375 mg/j	0,0125- 0,0625 mg/j 0,0025- 0,125 mg/j	
ANTI-ARYTHMIQUES				
Disopyramide	0,3-0,6 g/j	0,3-0,6 g/j	0,1-0,2 g/j	Proscrire
Lidocaïne	100 mg IV	Pas d'adaptation		Proscrire
Hydroquinidine	0,3 g/12 h	Réduction selon quinidinémie		Proscrire
BÊTABLOQUANTS				
Aténolol	100 mg/j	100 mg/j	50 mg/j	25 mg/j
Bisoprolol	10 mg/j	10 mg/j	5 mg/j	Max : 5 mg/j
Pindolol Propranolol Métoprolol Timolol Carvédilol	Pas d'adaptation spécifique			
DIURÉTIQUES				
Acétazolamide	250 mg/8-12 h	250 mg/8-12 h	250 mg/12 h	Proscrire
Thiazides	50-200 mg/j	Pas d'adaptation	Proscrire	Proscrire
Furosémide	20-40 mg/j	Pas d'adaptation	Augmenter	Augmenter
Spironolactone	1-4 mg/kg/j	12 h	Proscrire	Proscrire
Amiloride	5-10 mg/j	5-10 mg/j	Proscrire	Proscrire
Triamtérène	1 mg/kg/j	Pas d'adaptation	Proscrire	Proscrire

Tableau 96. — Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal. (suite)

MÉDICAMENT	POSOLOGIE SELON CLAIRANCE DE LA CRÉATININE (ml/min)			
	Posologie usuelle (selon l'indication)	30 à 60 ml/min	15 à 30 ml/min	< 15 ml/min
ANTIHYPERTENSEURS				
Clonidine	0,15-0,60 mg/j	Pas d'adaptation		Réduire de 50 %
Méthyl-dopa	0,25-0,5 g/8-12 h	0,25-0,5 g/ 8-12 h	0,25-0,5 g/ 8-12 h	0,25-0,5 g/ 12-24 h
Prazosine	Pas d'adaptation spécifique			
Énalapril	5-80 mg/j	5-20 mg/j	2,5-5 mg/j	2,5-5 mg/j
Dihydralazine	Pas d'adaptation spécifique			Proscrire
Diazoxide	Pas d'adaptation spécifique			Proscrire
Nitroprussiate	Pas d'adaptation spécifique			Proscrire
ANTI-INFLAMMATOIRES				
Acide acétylsalicylique	0,5 g/4 h	0,5 g/6 h	0,5 g/6 h	Proscrire
Paracétamol	0,5-1 g/4 h, max 4 g/j voir tableau 100, p. 398,	4 h	6 h	8 h
Ibuprofène	0,3-0,4 mg/ 6-12 h	0,3-0,4 mg/ 6-12 h	0,3-0,4 mg/ 6-12 h	0,3-0,4 mg/ 6-12 h
Naproxène	0,5-0,75 mg/j	0,5-0,75 mg/j	Proscrire	Proscrire
Inhibiteurs Cox2	200 mg/j	200 mg/j	Proscrire	Proscrire
ANTIGOUTTEUX				
Allopurinol	0,1-0,3 g/j	0,1-0,2 g/j	0,1 g/j	0,1 g/j
Colchicine	1-3 mg/j	1-3 mg/j	1-2 mg/j	1 mg/j
ANTI-ÉPILEPTIQUES				
Phénobarbital	2-3 mg/kg/j	Pas d'adaptation spécifique		1,5-2 mg/kg/j
Carbamazépine	10-15 mg/kg/j	Pas d'adaptation spécifique		Réduire de 25 %
Phénytoïne	100 mg × 3/j	100 mg × 3/j	Réduire de 10-25 %	
Valproate de sodium	20-30 mg/kg/j	20-30 mg/kg/j	Réduire de 10-25 %	
Gabapentine	900-3 600 mg/j	300-900 mg/j	150-600 mg/j	150-300 mg/j
HYPOGLYCÉMIANTS				
Metformine	1-2,5 g/j	Proscrire	Proscrire	Proscrire
Glibenclamide } Glibornuride } Glipizide }	Pas d'adaptation	Pas d'adaptation	Proscrire	Proscrire
Répaglinide	0,5-16 mg/j	0,5-16 mg/j	0,5-16 mg/j	0,5 mg/j, puis selon tolérance

Tableau 96. — Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal. (suite)

MÉDICAMENT	POSOLOGIE SELON CLAIRANCE DE LA CRÉATININE (ml/min)			
	Posologie usuelle (selon l'indication)	30 à 60 ml/min	15 à 30 ml/min	< 15 ml/min
Sitagliptine	100 mg/j	100 mg/j	Proscrire	Proscrire
HYPOLIPÉMIANTS				
Cholestyramine	4 g/8 h	4 g/8 h	4 g/8 h	4 g/8 h
Fénofibrate	67 mg/j	67 mg/j	Proscrire	Proscrire
ANTIVIRAUX				
Aciclovir	5-10 mg/kg/8 h IV	5-10 mg/kg/12 h	5-10 mg/kg/24 h	2,5-5 mg/kg/24 h
Amantadine	200 mg/j	100 mg/j	100 mg/2 jours	150 mg/semaine
Foscarnet	80-160 mg/kg/j	75 %	25-50 %	Proscrire
Ganciclovir	5-10 mg/kg/j	50 %/12 h	50 %/24 h	25 %/24 h
Oseltamivir	2 mg/kg/12 h	2 mg/kg/12 h	2 mg/kg/24 h	Proscrire
DIVERS				
Anagrélide	1 à 3 mg/j	Proscrire		
Ciclosporine	5 mg/kg/j	Selon dosage		Proscrire
Cimétidine	0,8 g/j	0,2 g/6 h	0,2 g/8 h	0,2 g/12 h
Déférasirox	10-30 mg/kg/j	10 mg/kg/j	Proscrire	
Méprobamate	1-2 g/j	Pas d'adaptation spécifique		
Métoclopramide	10-30 mg/j	10-30 mg/j	Réduire de 50 %	Proscrire
Métronidazole	0,5 g/8-12 h	0,5 g/8-12 h	0,5 g/8-12 h	0,25 g/8-12 h
Pramipexole	0,375 à 1,5 mg/j	0,375 à 1,5 mg/j	1/2 dose	1/4 dose
Propacétamol	15-50 mg/kg × 4/j (selon l'âge, voir tableau 100, p. 398)		Doses unitaires espacées de 6-8 heures	
Théophylline	5-10 mg/kg/j (adultes) 10-20 mg/kg/j (enfants)	Pas d'adaptation spécifique		Proscrire
Terbutaline	10 mg/j	Pas d'adaptation spécifique		Proscrire
ANTICALCIQUES	Pas d'adaptation spécifique			
PHÉNOTHAZINES	«			
TRICYCLIQUES	«			
BENZODIAZÉPINES	«			
CORTICOÏDES	«			
DÉRIVÉS NITRÉS	«			

MÉDICAMENTS ET GROSSESSE¹

Deux à quatre enfants sur cent naissent porteurs d'une malformation (malformations mineures et majeures confondues). Les causes des malformations sont très mal définies : elles sont inconnues dans 65 à 70 % des cas. Les médicaments et toxiques ne seraient en cause que dans 4 à 5 % des cas.

Périodes à risque

Avant l'implantation (jusqu'au 12^e jour après la conception), l'embryon est le siège d'échanges relativement pauvres avec la mère. Au cours de cette période, les agents extérieurs n'ont guère de conséquence pour le produit de conception. La loi du « tout-ou-rien » (soit mort embryonnaire, soit absence d'effet) est validée en expérimentation animale avec les radiations ionisantes en pré-implantation (5 premiers jours post-conceptionnels).

Période embryonnaire (chez l'être humain, du 13^e au 56^e jour après la conception). Les risques d'atteinte morphologique (effets tératogènes) sont les plus importants au cours de cette période.

La période fœtale commence à la fin du 2^e mois et se poursuit jusqu'à l'accouchement. La morphogénèse est pratiquement achevée et cette période est celle des phénomènes de croissance, de maturation histologique et enzymatique des organes en place (système nerveux central, organes génitaux, reins). L'impact de certains médicaments pendant cette période n'est plus d'ordre malformatif, mais essentiellement d'ordre fœtotoxique avec des lésions histologiques ou fonctionnelles des organes dont la morphologie est déjà en place.

Particularités métaboliques et pharmacocinétiques

1. La distribution des médicaments dans le compartiment fœtal dépend des particularités de la circulation fœtale : shunt partiel du foie, court-circuit de la circulation pulmonaire. Cette circulation privilégie entre autres le système nerveux central, le cœur et les reins. L'impact des médicaments sur ces organes en particulier pendant la période fœtale, c'est-à-dire pendant leur maturation histologique et fonctionnelle, peut se traduire par des troubles parfois difficiles à déceler à la naissance, mais source de handicap ultérieur, comme une atteinte cérébrale avec les anticoagulants oraux ou une atteinte rénale avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les sartans. La mise en évidence de ces altérations est parfois tardive par rapport à la naissance, allant de la petite enfance pour le développement psychomoteur (acide valproïque), à la période adulte pour les effets carcinogènes transplacentaires (diéthylstilbestrol).

2. Les capacités métaboliques hépatiques fœtales, bien qu'apparaissant précocement dans la vie intra-utérine, sont faibles. Il en est de même pour les capacités excrétrices rénales. Ainsi le fœtus peut-il accumuler certains métabolites bien que ce soit la mère qui effectue la fonction d'épuration principale du compartiment fœtal.

3. Chez la mère, en fin de grossesse, on observe une augmentation importante de la distribution et de l'excrétion des médicaments. L'augmentation du volume plasmatique atteint 50 % au troisième trimestre :

1. Article rédigé par E. Éléfant, C. Vauzelle, M.-P. Cournot, D. Beghin.

il en résulte des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sensibles responsables pour l'essentiel d'une diminution d'efficacité des traitements et la nécessité d'ajuster leur posologie (le plus souvent à la hausse) afin de maintenir un équilibre thérapeutique satisfaisant jusqu'à l'accouchement.

4. Pendant la vie intra-utérine, l'organisme maternel assure l'épuration du fœtus. Mais après la naissance, le nouveau-né est « seul » avec les médicaments accumulés : il doit éliminer les traitements maternels au moyen de fonctions d'élimination partiellement immatures (même s'il est né à terme). En cas de traitement maternel prolongé jusqu'à la naissance, le nouveau-né peut, dans certains cas, être encore imprégné par le médicament pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines. La demi-vie plasmatique d'élimination des médicaments est en général plus longue chez le nouveau-né que chez l'adulte ou l'enfant (d'un facteur 2 à 4). Elle est encore plus longue chez le prématuré. Par exemple, la demi-vie plasmatique d'élimination des benzodiazépines (diazépam et dérivés) est 3 à 4 fois plus élevée que celle de l'adulte. Pour de nombreux médicaments, cette particularité n'est pas connue avec précision.

Conduite à tenir

1. *Une femme enceinte (et ne le sachant pas, le plus souvent) a pris des médicaments* : ne pas affoler (peu de médicaments justifient une décision d'interruption de grossesse, voir tableaux 97 et 98). Préciser le traitement et son motif. Analyser les documents disponibles : pharmacologiques, embryologiques et épidémiologiques. S'informer : livret Grossesse de l'Afssaps (www.afssaps.fr), Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT, tel : 01 43 41 26 22, www.lecrat.org).

2. *Un traitement est nécessaire en cours de grossesse* : choisir le médicament le mieux connu au cours de la grossesse. Ne pas sous-traiter les femmes enceintes. Évaluer l'interaction possible de la maladie et de la grossesse. Programmer les éléments de surveillance chez la mère et l'enfant. Assurer une bonne coordination des membres de l'équipe prenant en charge la mère et l'enfant.

3. *Une femme soumise à un traitement* (cardiopathie, diabète, épilepsie, maladies rhumatismales, affection psychiatrique) désire une grossesse : une modification du traitement est parfois nécessaire ; la programmer, si possible, avant le début de grossesse (voir par exemple, Diabète et grossesse, p. 1400) et s'assurer du bon contrôle thérapeutique de la maladie.

4. *Une femme donne naissance à un enfant malformé* et/ou ayant une affection néonatale non malformative ; l'anamnèse obstétricale permet de retrouver une prise médicamenteuse :

a) obtenir un compte-rendu spécialisé de la malformation ou de l'affection néonatale (déroulement de la grossesse, accouchement) ;

b) rechercher une autre cause : génétique... ;

c) envisager une consultation spécialisée ;

d) communiquer ce cas à un système d'enregistrement (Centre de référence sur les agents tératogènes, Hôpital Trousseau, 26, avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 Paris. Tel : 01 43 41 26 22, www.lecrat.org).

*Tableau 97. — Médicaments présentant un risque tératogène. Attention !
Les risques inhérents à la prise de thalidomide, de diéthylstilbestrol, à la radiothérapie
et aux antinéoplasiques ne pas sont détaillés dans ce tableau.*

MÉDICAMENTS	RISQUES TÉRATOGENES	CONDUITE À TENIR
Isotrétinoïne (Roaccutane) Acitrétine (Soriatane)	Risque tératogène dans $\pm 25\%$ des cas pour l'isotrétinoïne orale : système nerveux central, oreille externe, cœur et thymus Quelques malformations prédominantes au niveau du squelette. Risque non chiffrable	Grossesse connue : contre-indication absolue du médicament. Femme en âge d'être enceinte : si traitement indispensable, contraception rigoureusement suivie et surveillée. Prescription et délivrance particulières. À l'arrêt du traitement : grossesse à éviter après l'arrêt pendant 1 mois pour l'isotrétinoïne et 2 ans pour l'acitrétine, (en raison de l'accumulation tissulaire)
Valproate de sodium (Dépakine, Dépakote, Dépamide)	Risque tératogène dans 10 à 15 % des cas (ou plus si posologie $> 1\,000\text{ mg/j}$) : spina bifida (2 %, 40 fois plus que population générale), anomalies cardiaques, squelettiques, crânielles, rénales et génitales. Période à risque : 2 premiers mois. Retard psychomoteur (diminution QI verbal) (20 à 40 %) et troubles envahissants du développement (autisme, Asperger) (6 à 9 %). Période à risque : toute la grossesse	Tout faire pour éviter une grossesse. Contraception efficace sous traitement. Changement de traitement en cas de désir de grossesse. Une prévention par acide folique 5 mg/j, 2 mois avant et 1 mois après la conception peut être proposée, mais elle est sans efficacité
Lithium	Malformations cardiaques ($\leq 7\%$) et sur-représentation des anomalies d'Ebstein	Grossesse démarrée sous lithium : diagnostic anténatal possible par échographie cardiaque fœtale à partir de la 20 ^e semaine d'aménorrhée
Antivitaminiques K	Fetal warfarin syndrome (4 à 6 % des cas) : dysmorphie faciale, malformations des extrémités (risque majeur entre 6 et 9 SA) Anomalies cérébrales (2 % des cas exposés au-delà de 9 SA) : hydrocéphalies, microcéphalies, atrophies optiques	Échographie du massif facial (os propres du nez) du squelette et du cerveau. IRM cérébrale fœtale en fonction de la période d'exposition Dès le diagnostic de grossesse : relais par héparine, si efficacité comparable, jusqu'à la période post-partum
Carbamazépine (Tégrétol)	Légère augmentation des anomalies fermeture du tube neural (0.5 %) et des fentes faciales. Période à risque : 2 premiers mois	Prescription possible en 2 ^e intention (derrière la lamtrigine/Lamictal). Prescription d'acide folique proposée, sans preuve d'efficacité

SA : semaine d'aménorrhée.

*Tableau 97. — Médicaments présentant un risque tératogène. Attention !
Les risques inhérents à la prise de thalidomide, de diéthylstilbestrol, à la radiothérapie
et aux antinéoplasiques ne pas sont détaillés dans ce tableau. (suite)*

MÉDICAMENTS	RISQUES TÉRATOGÈNES	CONDUITE À TENIR
Misoprostol (Cytotec...)	Syndromes Moebius (paralysie 6 ^e et 7 ^e paires crâniennes), anomalies squelettiques, quelques hydrocéphalies. Risque non chiffrable. Période à risque a priori : 2 premiers mois	Surveillance échographique : face (déglutition, mouvements oculaires, mimique), membres et système nerveux central
Mycophénolate mofétil (Cellcept)	Malformations oreille (microtie, anotie, CAE absents ou borgnes) et autres atteintes diverses (fentes faciales, cardiopathies...). Risque non chiffrable. Période à risque a priori : 2 premiers mois	Contraception efficace indispensable Surveillance échographique ciblée en cas de grossesse
Carbimazole (Néo-Mercazole)	Aplasies circonscrites du cuir chevelu, dysmorphie faciale, atrésies choanes, atrésie œsophage et fistule œso-trachéale, anomalies paroi (omphalocèles, gastroschisis), absence ou hypoplasie mamelons. Risque non chiffrable. Période à risque a priori : 2 premiers mois	Relais par propylthiouracile en cas de désir de grossesse ou dès découverte grossesse Échographie ciblée si exposition en début de grossesse
Méthotrexate (Novatrex...)	Malformations crâne et squelette. Pas de dose-seuil. Risque non chiffrable. Période à risque a priori : 2 premiers mois	Contraception pendant le traitement Surveillance échographique ciblée en cas d'exposition

SA : semaine d'aménorrhée.

Tableau 98. — Médicaments à risque fœtal et/ou néonatal.

MÉDICAMENTS	RISQUES FŒTAUX ET/OU NÉONATAUX	CONDUITE À TENIR MÈRE/FŒTUS/NOUVEAU-NÉS
Anti-inflammatoires non stéroïdiens : tous les AINS et les inhibiteurs de Cox2, y compris l'aspirine si plus de 500 mg/j (les doses antiagrégantes ≤ 100 mg/j n'ont pas d'impact)	Toxicité due à inhibition de synthèse des prostaglandines fœtales : oligoamnios, oligoanurie, voire insuffisance rénale définitive chez le fœtus et/ou le nouveau-né (toxicité rénale fœtale). Mort in utero, détresse respiratoire et insuffisance cardiaque droite néonatales (par fermeture partielle ou complète du canal artériel in utero et hypertension artérielle pulmonaire). Ces atteintes peuvent survenir avec des prises très brèves (1 comprimé), à posologie usuelle, ce d'autant que la prise est proche du terme	Contre-indication absolue dès le début du 6 ^e mois (24 SA), même en prise brève. Éviter toute prise chronique au 2 ^e trimestre. Proscrire l'automédication : douleurs lombaires, soins dentaires, hémorroïdes, angine, sinusite, otite. En cas d'exposition par mégarde après 24 SA : surveillance de vitalité fœtale et échographie ciblée sur fonction cardiaque et rénale

SA : semaine d'aménorrhée.

Tableau 98. — Médicaments à risque fœtal et/ou néonatal. (suite)

MÉDICAMENTS	RISQUES FŒTAUX ET/OU NÉONATAUX	CONDUITE À TENIR MÈRE/FETUS/NOUVEAU-NÉS
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (losartan et dérivés)	Oligoamnios, oligoanurie (insuffisance rénale transitoire ou irréversible), morts fœtales ou néonatales ; anomalies d'ossification des os du crâne	Contre-indication absolue au 2 ^e et 3 ^e trimestre. En cas de découverte de grossesse : relais le plus tôt possible par un autre antihypertenseur, surveillance fonction rénale fœtale (liquide amniotique)
Inducteurs enzymatiques : antituberculeux (rifampicine) anticonvulsivants (phénobarbital, carbamazépine, primidone, phénytoïne)	Déficit néonatal en vitamine K : hémorragies précoces pendant le travail et/ou dans les 24 premières heures de vie. Somnolence, hypotonie, difficultés de succion (phénobarbital et primidone)	Chez la mère : vitamine K1 (20 mg/j) par voie orale dans le dernier mois de grossesse Chez le nouveau-né : vitamine K1 à la naissance (posologie d'enfant à risque hémorragique majoré)
Acide valproïque (Dépakine, Dépakote, Dépamide)	Risque de thrombopénie, de diminution de l'agrégation plaquettaire, du fibrinogène et des facteurs de coagulation	Bilan d'hémostase chez la mère avant accouchement et chez le nouveau-né à la naissance : plaquettes, fibrinogène, glycémie
Neuroleptiques : phénothiazines (chlorpromazine : Largactil), butyrophénones (halopéridol : Haldol) Correcteurs antiparkinsoniens souvent associés aux neuroleptiques (trihexyphénidyle : Artane, Lepticur)	Syndrome extrapyramidal néonatal, en particulier à fortes doses maternelles. De plus, imprégnation atropinique pour phénothiazines à fortes doses (majoré par prise d'antiparkinsoniens) : tachycardie, rétention urinaire, hyperexcitabilité, distension abdominale	Prévoir l'accueil du nouveau-né par l'équipe pédiatrique
Antidépresseurs imipraminiques : clomipramine (Anafranil) Inhibiteurs de recapture de la sérotonine (fluoxétine : Prozac...)	Hyperexcitabilité, trémulations et troubles respiratoires transitoires. Imprégnation atropinique possible avec tricycliques : distension abdominale...	Survenue des signes dès la naissance ou dans les jours qui suivent. Prévoir l'accueil du nouveau-né par l'équipe pédiatrique
Benzodiazépines à élimination lente : diazépam (Valium), clorazépate (Tranxène) Benzodiazépines à élimination intermédiaire : oxazépam (Séresta)	Pauses respiratoires, hypotonie, difficultés de succion, mauvaise courbe pondérale possibles. Pauses respiratoires en cas de fortes doses. Syndrome de sevrage rare	Éviter l'automédication maternelle et la prolongation des traitements. Prévoir l'accueil du nouveau-né par l'équipe pédiatrique

SA : semaine d'aménorrhée.

Tableau 98. — Médicaments à risque fœtal et/ou néonatal. (suite)

MÉDICAMENTS	RISQUES FŒTAUX ET/OU NÉONATAUX	CONDUITE À TENIR MÈRE/FŒTUS/NOUVEAU-NÉS
Bêtabloquants	Persistance de l'effet pharmacologique plusieurs jours après la naissance. En général sans conséquence clinique majeure (hypoglycémie, bradycardie) ; rarement : insuffisance cardiaque aiguë par inadaptation du cœur à l'effort	Prévoir l'accueil du nouveau-né par l'équipe pédiatrique. Surveillance les premiers jours : glycémie, rythme cardiaque

SA : semaine d'aménorrhée.

MÉDICAMENTS À RISQUE AU COURS DE LA GROSSESSE¹

Trois règles générales :

1. Ne prescrire que les médicaments indispensables en cours de grossesse.
2. Évaluer le bénéfice attendu de chaque traitement.
3. Un médicament dangereux en cours de grossesse n'est pas forcément contre-indiqué si le bénéfice est réel et s'il n'existe pas d'alternative plus sûre.

Antibiotiques

1. En principe, aucun antibiotique n'est formellement contre-indiqué en cours de grossesse car la priorité revient au bénéfice maternel attendu. Les indications doivent donc être soigneusement posées, mais l'efficacité thérapeutique maternelle doit primer.

2. Quelques effets secondaires fœtaux sont connus avec certains antibiotiques :

a) coloration des dents de lait avec les cyclines (à condition que le traitement ait été pris au-delà de 14 semaines d'aménorrhée) ;

b) risque d'atteinte cochléo-vestibulaire avec la streptomycine et la kanamycine (aucun effet auditif n'a été décrit pour les autres aminosides, en particulier la gentamicine) ;

c) risque d'ictère avec les sulfamides : ne sont plus d'actualité car concernaient des produits retirés du marché. Les sulfamides actuels peuvent être administrés si besoin y compris en fin de grossesse ;

d) une atteinte articulaire fœtale n'a jamais été signalée à ce jour lors d'expositions transplacentaires avec les quinolones (fluorées ou non). De tels incidents ont été observés uniquement chez l'animal et dans le cadre d'une toxicité post-natale ;

e) une tuberculose en cours de grossesse doit être prise en charge comme chez tout adulte présentant les mêmes caractéristiques (origine, risque de multirésistance).

1. Article rédigé par E. Éléfant, C. Vauzelle, M.-P. Cournot, D. Beghin.

Traitements hormonaux

Le risque de virilisation de fœtus de sexe féminin est actuellement exceptionnel. Il ne concerne que les patientes exposées à des dérivés de la testostérone ou à de très fortes doses de progestatifs androgénomimétiques (Danatrol ou 500 mg de dérivés 19-nor) pendant la période de différenciation sexuelle. La prise par mégarde d'une contraception progestative classique ou œstroprogestative n'expose pas à ce risque.

Vaccins

Toute prévention vaccinale nécessaire chez une femme enceinte doit être pratiquée à défaut de pouvoir l'écarter du risque de contamination.

1. Seule actuellement la vaccination contre la rubéole ne répond pas à ce principe. Cependant, une vaccination anti-rubéolique fortuite réalisée juste avant ou en début de grossesse n'entraîne aucune conséquence justifiant une inquiétude ou une prise en charge particulière en cours de grossesse.

2. Pour la fièvre jaune, décourager une femme enceinte de voyager en zone d'endémie, non pas tant en raison de la vaccination obligatoire qui ne présente pas de risque particulier, mais pour tous les autres risques infectieux et parasitologiques possibles en cas de voyage dans ce type de régions et qui ne peuvent être prévenus.

MÉDICAMENTS ET ALLAITEMENT

Tableau 99. — Principaux médicaments et allaitement.

CONTRE-INDICATION	À PRESCRIRE AVEC PRUDENCE	SANS DANGER
ANTIBIOTIQUES ET ANTI-INFECTIEUX		
Streptomycine Chloramphénicol et dérivés Lincosamines Tétracyclines Quinolones Fluoroquinolones Sulfamides	Aminosides Rifampicine Sulfaméthoxazole-triméthoprime Antituberculeux Métronidazole, ornidazole Fluocytosine, aciclovir Antipaludiques (prophylaxie)	Pénicillines et tous dérivés Céphalosporines Macrolides Pristinamycine Nystatine Amphotéricine B
SYSTÈME NERVEUX CENTRAL		
Toutes les associations et Benzodiazépines Phénytoïne Méprobamate Antidépresseurs, lithium Antimigraigneux, bromures Antiparkinsonniens Amphétamines Thiocolchicoside	En monothérapie : Anti-épileptiques (doses faibles en monothérapie) Neuroleptiques (doses faibles en monothérapie) Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	Prise unique seulement : Benzodiazépines Hypnotiques
ANTALGIQUES		
Morphiniques (prises répétées) Aspirine (prises répétées) Noramidopyrine		Morphiniques (prise unique) Aspirine (prise unique) Paracétamol

Tableau 99. — Principaux médicaments et allaitement. (suite)

CONTRE-INDICATION	À PRESCRIRE AVEC PRUDENCE	SANS DANGER
TUBE DIGESTIF		
Lopéramide Cisapride Misoprostol	Cisapride, dompéridone Antihistaminiques H2 Sulfasalazine Mésalazine	Laxatifs mécaniques Métoclopramide Sulpiride
HORMONES ET MÉTABOLISME		
Sulfamides hypoglycémiants Antithyroïdiens de synthèse Iodures	Corticoïdes (courte durée) Cholestyramine	Corticoïdes inhalés Insuline Contraceptifs faiblement dosés
PNEUMOLOGIE		
Salmétérol Codéine et dérivés Antitussifs composés	Théophylline	Sympathomimétiques
CARDIOLOGIE		
Digitaline Anti-arythmisants Clonidine, diazoxide Bêta-bloquants Inhibiteurs calciques Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, Diurétiques Fluindione	À faibles doses et pour une durée limitée : Digoxine (surveillance par dosages sériques) Méthyl-dopa Dihydralazine Propranolol Furosemide Coumariniques	Héparine et dérivés
ALLERGIE		
Antihistaminiques à 1/2 vie longue Dénoral, Rinurel... Ephédrine, atropine	Antihistaminiques à 1/2 vie courte	Adrénaline
RHUMATOLOGIE		
Anti-inflammatoires non stéroïdiens Colchicine, hydroxychloroquine Sels d'or	Voltarène, Brufen (à faibles doses et pour une durée limitée)	
TOXICOMANIE ET PRODUITS DE SUBSTITUTION		
Héroïne, morphine Codéine et dérivés Cocaïne, crack...	Méthadone, Subutex Temgésic (à faibles doses et pour une durée limitée)	
DIVERS		
Iode, iode ¹³¹ ou iode ¹²⁵ Produits iodés Produits radioactifs Bismuth, plomb Tabac, alcool Anticancéreux Immunosuppresseurs	Caféine	

MÉDICAMENTS UTILISABLES CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

Tableau 100. — Principaux médicaments utilisés chez le nouveau-né.

	VOIE	POSOLOGIE	PRISES (N)	PRINCIPALES INDICATIONS
Aciclovir	IV, PO	30 mg/kg/j	3	Herpès, Varicelle
Adiazine	PO	50 à 80 mg/kg/j	2	Toxoplasmose
Albumine	Perfusion	1 g/kg	Continu	Hypoprotidémie
Aldactone	PO	10 à 15 mg/kg/j	2	Œdème
Flucytosine	IVL, PO	200 mg/kg/j	4	Antifongique
Anexate	IVD Perfusion	Charge : 10 µg/kg Entretien : 10 µg/kg/h	1 Continu	Antidote des benzodiazépines
Atropine (sulfate)	PO	0,01 mg/kg/j	2	Intubation
Caféine (citrate)	IV-PO	Charge : 20 mg Entretien : 5 mg/kg/j	1 fois	Apnées du prématuré
Céléstène	PO	1 à 2 mg/kg/j	2	Anti-inflammatoire
Cortancyl	PO	1 à 2 mg/kg/j	2	Anti-inflammatoire
Cortisone (acétate)	PO	1 à 2 mg/kg/j	2	Hypoglycémie
Daktarin	IV/30'	10-15 mg/kg/j	3	Antifongique
Débridat	PO	5 mg/kg/j	3	Reflux gastro-œsophagien
Digoxine	IV PO	Attaque : 15 µg/kg Entretien : 10 µg/kg/j	1 fois 3	Défaillance cardiaque
Dilantin	IV	20 mg/kg	en 30'	Convulsions
Di-Hydan	PO	5 à 8 mg/kg/j	2	Convulsions
Élixir parégorique	PO	4 à 6 gouttes/kg/dose	6	Syndrome de sevrage (opiacés)
Ferrostrane	PO	10 mg/kg/j	1	Carence martiale
Fungizone	IV lente PO	0,1 mg, puis 1 mg 50 mg/kg/j	1 3	Antifongique systémique Antifongique digestif
Gardénal	IV	Charge : 20 mg	en 30'	Convulsions
Gaviscon	PO	1 ml	À chaque repas	Reflux gastro-œsophagien
Glucagon	IM	0,25 mg/kg/inj	3	Antidote des bêtabloquants
Hydrocortisone	PO	10 mg	2	Hypoglycémie

IV : intraveineux, PO : per os, IM : intramusculaire, IVL : IV lente, IVD : IV directe, IR : intrarachidienne.

Tableau 100. — Principaux médicaments utilisés chez le nouveau-né. (suite)

	VOIE	POSOLOGIE	PRISES (N)	PRINCIPALES INDICATIONS
Immunoglobulines	IV	1 g/kg	en 2 heures	Immunomodulation
Indocid	PO	0,25 mg/kg/j	1 fois	Fermeture du canal artériel
Kaneuron	PO	3 à 5 mg/kg/j	1	Convulsions
Lasilix	IV PO	Urgence : 1 mg/kg Entretien : 0,5 mg/kg/j	1 fois 2	Défaillance cardiaque, œdèmes
Maalox	PO	1 ml/prise	4	Anti-acide
Malocide	PO	1 mg/kg/j	1	Toxoplasmose
Motilium	PO	1 à 2 mg/kg/j	4	Reflux gastro-œsophagien
Mycostatine	PO	100 000 UI	3	Candidose digestive
Narcan	IM	1/4 ampoule	1 fois	Antagoniste morphinique
Paracétamol	PO	20 à 30 mg/kg/j	3	Antalgique
Prepulsid	PO	0,1 mg/kg/dose	3 à 4	Reflux gastro-œsophagien
Primpéran	PO	1 mg (10 gouttes)	4 à 6	Reflux gastro-œsophagien
Prostine	IV	0,025 à 0,05 µg/kg/min	Continu	Ouverture du canal artériel
Raniplex	IV-PO	4 à 10 mg/kg/j	2	Œso-gastroduodénite
Rovamycine	PO	150 000 U (soit 2 ml)	2	Toxoplasmose
Smecta	PO	1 sachet/jour	4	Colite hémorragique
Soludécadron	IV-IM	0,25 à 0,50 mg	1 fois	Œdème laryngé
Solupred	PO	0,1 à 0,5 mg/kg/j	1 à 2	Anti-inflammatoire
Striadyne	IV	0,5 à 1 mg/kg	Injection rapide	Tachycardie supraventriculaire
Syncortyl	IM	1 à 2 mg/j	1	Insuffisance surrénalienne
Thyroxine	PO	5 g (soit 1 goutte)	1	Insuffisance thyroïdienne
Valium	IV, IR PO	Urgence : 1 mg/kg/inj 1 à 2 mg/kg/j	Lent 3	Convulsions Syndrome de sevrage

IV : intraveineux, PO : per os, IM : intramusculaire, IVL : IV lente, IVD : IV directe, IR : intrarachidienne.

ANTIBIOTIQUES UTILISABLES CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

Tableau 101. — Principaux antibiotiques utilisés chez le nouveau-né.

	POIDS	ÂGE	VOIE	DOSE/KG/J*	NB INJ/J
Amikacine (Amiklin)		< 28 SA 28-30 SA 31-33 SA 34-36 SA ≥ 37 SA	IM ou IV/60'	20 mg/kg/inj 20 mg/kg/inj 18,5 mg/kg/inj 17 mg/kg/inj 15,5 mg/kg/inj	/48 h /36 h /18 h /16 h /24 h
Amoxicilline (Clamoxyl)		J0-J6 ≥ J7	IM ou IVD PO	100 à 200 mg 200 mg	2 3 4
Amphotéricine B (Fungizone)			IV	0,3-0,4 mg	3-4
Ampicilline + acide clavulanique (Augmentin)		J0-J6 ≥ J7	IV	100-150 mg	2 3
Céfalotine (Keflin)	< 2 kg < 2 kg ≥ 2 kg ≥ 2 kg	J0-J6 ≥ J7 J0-J6 ≥ J7	IVD	40 mg 60 mg 60 mg 80 mg	2 3 3 4
Céfotaxime (Claforan)		J0-J6 ≥ J7	IM ou IV/60'	100 mg 150 mg	2 3
Cefsulodine (Pyocéfal)		J0-J6 ≥ J7	IV/30'	60 mg 90 mg	2 3
Ceftazidime (Fortum)		J0-J6 ≥ J7	IV/30'	60-100 mg 90-150 mg	2 3
Ceftriaxone (Rocéphine)			IV/15'	50 mg	1
Cotrimoxazole (Bactrim)			IV/30'	Charge : 0,2 ml Entretien : 0,1 ml	2
Érythromycine			IV/30'	20 mg	2
Flucytosine (Ancotil)			IV-PO	200 mg	4
Fosfomycine (Fosfocine)			IV/30'	200 mg	2
Gentamicine		< 29 30-33 34-36 > 36	IVL ou IM	5 mg 4,5 mg 4 mg 4 mg	/48 h /48 h /36 h /24 h
Imipénem + cilastatine (Tienam)		J0-J6 ≥ J7	IV/60'	50 mg 75 mg	2 3
Métronidazole (Flagyl)		< 35 SA ≥ 35 SA J0-J6 ≥ J7	IV/30'	Charge : 7,5 mg 15 mg Entretien : 15 mg 30 mg	48 h 1 2 2

IV : intraveineux, PO : per os, IM : intramusculaire, IVL : IV lente, IVD : IV directe.

* Attention ! Posologie indiquée par kg/j, sauf pour l'amikacine (par kg/injection).

Tableau 101. — Principaux antibiotiques utilisés chez le nouveau-né. (suite)

	POIDS	ÂGE	VOIE	DOSE/KG/J*	NB INJ/J
Mezlocilline (Baypen)		J0-J6 ≥ J7	IV/30'	150-200 mg	2 3
Miconazole (Daktarin)			IV/30'	30-45 mg	3
Nétilmicine (Nétromicine)	< 35 SA	J0-J6 J7-J13 ≥ J14	IV/30'	3,75 mg 5 mg 7,5 mg	1
	≥ 35 SA	J0-J6 ≥ J7		5 mg 7,5 mg	1
Oxacilline (Bristopen)	< 2 kg	J0-J13	IM ou IV/15'	50 mg	2
	< 2 kg	≥ J14		75 mg	3
	> 2 kg	J0-J13		75 mg	3
	> 2 kg	≥ J14		100 mg	4
Péfloxacin (Péflacine)			IV/60'	8 mg Insuffisance hépatique = 4 mg	2 1
Pénicilline G			IM ou IVD	200 000 UI	4
Pipéracilline (Pipérilline)		J0-J6 ≥ J7	IV/30'	150 mg 200 mg	2 3
Rifampicine (Rifadine)			IV/90'	30 mg	2
Ticarclilline (Ticarpen)	< 2 kg	J0-J6 ≥ J7	IM ou IV/30'	150 mg 225 mg	2 3
	> 2 kg	J0-J6 ≥ J7		225 mg 300 mg	3 4
Tobramycine (Nebcine)	< J7	< 32	IM ou IV/30'	4 mg	/48 h
	≥ J7	32-36 > 36		6 mg	/36 h /24 h
Vancomycine (Vancocin)	< 1 kg		IV/60'	20 mg	2
	1-2 kg			30 mg	2
	≥ 2 kg			45 mg	3

IV : intraveineux, PO : per os, IM : intramusculaire, IVL : IV lente, IVD : IV directe.

* Attention ! Posologie indiquée par kg/j, sauf pour l'amikacine (par kg/injection).

MÉDICAMENTS À PRESCRIPTION RESTREINTE¹

Tableau 102. — Dispensation des médicaments à prescription restreinte (médicaments disposant d'une AMM).

STATUT	OBJECTIFS	CRITÈRES	PRESCRIPTION	DISPENSATION	EXEMPLES
Réservé à l'usage hospitalier (RH) : produits agréés aux collectivités, non remboursables en ambulatoire, statut proposé par la commission d'AMM ou par la commission de transparence	Contrôler l'utilisation, le mode d'administration spécifique, mieux surveiller les effets secondaires, éviter les dérapages de prescription	Caractéristiques pharmacologiques, degré d'innovation ou motifs de santé publique, contraintes techniques d'utilisation ou de sécurité d'utilisation justifiant un traitement hospitalier	Prescription initiale et renouvellement : médecin hospitalier (établissements de santé publics ou privés, services de dialyse à domicile, centres spécialisés de soins aux toxicomanes)	Réservé au malade hospitalisé : pharmacie à usage intérieur, pas de rétrocession possible	Rémicade, Xigris, certains antinéoplasiques
Prescription hospitalière (PH)			Prescription (initiale et renouvellement) exclusivement par un médecin hospitalier	Administration possible en ambulatoire : officine de ville, pharmacie à usage intérieur (si rétrocession), ou les deux (cas des antirétroviraux)	Antifongiques majeurs, nombreux antinéoplasiques et antibiotiques : amikacine, vancomycine, téicoplanine
Prescription initiale hospitalière (PIH)		Restrictions justifiées par la nécessité d'effectuer le diagnostic dans les établissements disposant de moyens adaptés	Prescription initiale par un médecin hospitalier, renouvellement possible par médecin de ville : un délai de validité de la prescription initiale peut nécessiter une nouvelle prescription hospitalière	Ville ou hôpital : dispensation en officine de ville ou pharmacie à usage intérieur (si rétrocession) : ordonnance initiale ou reprise des mentions de cette ordonnance sur l'ordonnance de renouvellement	Antirétroviraux, facteurs anti-hémophiliques, érythropoïétines

1. Article rédigé par G. Lebouvier.

Tableau 102. — Dispensation des médicaments à prescription restreinte (médicaments disposant d'une AMM). (suite)

STATUT	OBJECTIFS	CRITÈRES	PRESCRIPTION	DISPENSATION	EXEMPLES
Prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS)		Contraintes de mise en œuvre du traitement : particularités de la maladie, caractéristiques pharmacologiques du médicament, degré d'innovation, ou autre motif de santé publique	Prescription initiale (AMM) par un médecin spécialiste (hospitalier ou libéral), précisé dans le texte de l'AMM et renouvellement (selon le texte de l'AMM) par tout médecin ou seulement par médecin spécialiste	Ville ou hôpital : officine de ville ou pharmacie à usage intérieur (si rétrocession) sur présentation de l'ordonnance initiale et de l'ordonnement de renouvellement	Nouveaux anti-épileptiques, anti-TNF, antinéoplasiques
Médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SP)		Restrictions apportées à la prescription justifiées par la gravité des effets indésirables	Prescription (selon l'AMM) initiale par tout médecin ou médecin hospitalier et/ou spécialiste et renouvellement par tout médecin. Prescription impliquant des examens périodiques.	Ville ou hôpital : officine de ville ou en pharmacie à usage intérieur (si rétrocession)	Immunosuppresseurs, interférons, nombreux antinéoplasiques

Tableau 103. — Modalités de prescription des médicaments ne disposant pas d'AMM.

STATUT	OBJECTIFS	CRITÈRES	PRESCRIPTION	DISPENSATION
Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) : a) nominative (pour un patient : autorisation au cas par cas donnée par l'Assaps suite à demande motivée) b) de cohorte (le plus souvent en « pré-AMM »)	Mettre à disposition temporaire des patients, à titre exceptionnel et à des fins thérapeutiques et non de recherche des médicaments ne bénéficiant pas ou pas encore de l'AMM	Buts : pour traiter des maladies rares et graves en l'absence de traitement approprié lorsqu'un rapport bénéfice/risque favorable est attendu	Prescription initiale et renouvellement : médecin hospitalier	Pharmacie à usage intérieur (PUI) Ville ou hôpital
Préparations hospitalières (préparation à l'avance/notion de lot)				Réalisable seulement par PUI autorisée
Médicaments pour essais cliniques	Recherche thérapeutique	Patients inclus dans l'essai	Prescription par médecins investigateurs	Gérés par la pharmacie hospitalière : loi Huriet

Remarque : Un médicament ayant une indication d'AMM ne peut pas faire l'objet d'ATU pour quelque autre indication.

Diététique et régimes

par D. Folio

Tsunami

APPORTS NUTRITIONNELS QUOTIDIENS POUR LA POPULATION FRANÇAISE

(D'après Ambroise Martin, coordonnateur CNERNA-CNRS-AFTSA, 3^e éd. Éditions TEC et DOC, Lavoisier ; 2000.)

Ces apports concernent des groupes d'individus et ne peuvent tenir compte des grandes variations individuelles de l'utilisation métabolique des apports alimentaires.

Tableau 104. — Apports nutritionnels quotidiens pour la population française 2000 (enfants et adolescents).

GROUPE SELON ÂGE ET SEXE*		ÉNERGIE (1)		PROTÉINES (3)	Ca	Mg	Fe	Zn	Se (4)
âge	sexe	mJ (2)	kcal	apport de sécurité (g/l)			mg		µg
[0 à 6 mois]	Garçons-filles	1,5 à 2,7	358 à 645	10 à 9	400	40	6 à 10**	5	15
[7 à 12 mois]	Garçons-filles	2,8 à 4	670 à 956	9,4 à 9,9	500	75	6 à 10**	5	20
[13 à 23 mois]	Garçons-filles	(1)		10,2	500	80	7	5 à 8**	20
[2 à 3 ans]	Garçons-filles	(1)		11,7	500	80	7	5 à 8**	20
[4 à 6 ans]	Garçons-filles	(1)		Garçons : 15-18 Filles : 14-17	700	130	7	6 à 11**	30
[7 à 9 ans]	Garçons-filles	(1)		G = 20-24, F = 19-25	900	280	7	6 à 11**	30

* Dans la période de la naissance à 9 ans, les auteurs ont regroupé des tranches d'âges [...].

** Selon les auteurs.

(1) Chez l'enfant de 10-18 ans, la dépense énergétique dépend de l'activité physique.

(2) *I g de lipides* = 38 kJ = 9 kcal, l'apport proposé est aux environs de 33 à 35 % de l'apport énergétique total (AET) après la première année de vie. On conseille de diminuer les graisses saturées d'origine animale au profit des graisses poly- et mono-insaturées. L'acide alpha-linolénique (n-3) doit correspondre à 0,8 % de l'AET, soit environ 2 g/l chez l'adulte.

(3) *I g de glucides* = 17 kJ = 4 kcal. L'apport proposé est d'environ 50 à 55 % de l'AET, en diminuant les mono- et disaccharides (saccharose ou sucre) et en privilégiant les polysaccharides (amidon) et fibres.

(4) *I g de protéines* = 17 kJ = 4 kcal.

I g d'alcool = 29 kJ = 7 kcal. La consommation quotidienne d'alcool ne doit pas dépasser 20 g pour les femmes et 40 g pour les hommes.

Les apports conseillés en fibres sont de 30 g/j pour l'adulte et l'adolescent et de « âge + 5 » pour les enfants.

Les apports conseillés en eau sont de 35 à 50 ml/kg à augmenter en cas d'activité physique.

(2) 1 MJ = 1 000 kJ = 239 kcal.

(3) Protéines de « bonne qualité » = protéines de viande, œuf, poisson, lait.

(4) Chez l'adulte, la consommation de Se est évaluée à 40 à 50 mg par jour et n'est sans doute pas optimale.

Tableau 104. — Apports nutritionnels quotidiens pour la population française 2000 (enfants et adolescents). (suite)

GROUPE SELON ÂGE ET SEXE*		ÉNERGIE (1)		PROTÉINES (3)	Ca	Mg	Fe	Zn	Se (4)
âge	sexe	mJ (2)	kcal	apport de sécurité (g/l)			mg		µg
10 à 12 ans	Garçons	(1)		27-31	1 200	280	8 à 10**	12	40
13 à 15 ans	Garçons	(1)		36-47	1 200	410	10 à 13	12	40 à 50
16 à 18 ans	Garçons	(1)		50-51	1 200	410	10 à 13	12	50
10 à 12 ans	Filles	(1)		27-32	1 200	280	8 à 10	12	40
13 ans	Filles	(1)		38	1 200	370	10 à 14	12	40
14 à 16 ans	Filles	(1)		42-44	1 200	370	14 à 16	12	50
17 à 18 ans	Filles	(1)		43	1 200	370	14 à 16	12	50
19 ans	Garçons	(1)		0,8 kg ¹	900	410	12	11 à 14	50
19 ans	Filles	(1)		0,8 kg ¹	1 200	370	14	9 à 11	50

* Dans la période de la naissance à 9 ans, les auteurs ont regroupé des tranches d'âges [...].

** Selon les auteurs.

(1) Chez l'enfant de 10-18 ans, la dépense énergétique dépend de l'activité physique.

(2) Chez l'enfant de 10-18 ans, l'apport proposé est aux environs de 33 à 35 % de l'apport énergétique total (AET) après la première année de vie. On conseille de diminuer les graisses saturées d'origine animale au profit des graisses poly- et mono-insaturées. L'acide alpha-linolénique (n-3) doit correspondre à 0,8 % de l'AET, soit environ 2 g/l chez l'adulte.

(3) L'apport proposé est d'environ 50 à 55 % de l'AET, en diminuant les mono- et disaccharides (saccharose ou sucre) et en privilégiant les polysaccharides (amidon) et fibres.

(4) Chez l'adulte, la consommation de Se est évaluée à 40 à 50 mg par jour et n'est sans doute pas optimale.

1 g de protéines = 17 kJ = 4 kcal.

1 g d'alcool = 29 kJ = 7 kcal. La consommation quotidienne d'alcool ne doit pas dépasser 20 g pour les femmes et 40 g pour les hommes.

Les apports conseillés en fibres sont de 30 g/j pour l'adulte et l'adolescent et de « âge + 5 » pour les enfants.

Les apports conseillés en eau sont de 35 à 50 ml/kg à augmenter en cas d'activité physique.

(2) 1 MJ = 1 000 kJ = 239 kcal.

(3) Protéines de « bonne qualité » = protéines de viande, œuf, poisson, lait.

Tableau 105. — Apports nutritionnels quotidiens pour la population française 2000 (adultes).

GROUPE SELON ÂGE ET SEXE	ÉNERGIE (1)		PROTÉINES (3)	Ca	Mg	Fe	Zn	Se (4)
	mJ (2)	kcal						
Hommes 20 à 40 ans à « activité habituelle » 70 kg	11,4	2 700	0,8 kg ⁻¹	900	5 à 6 kg ⁻¹	9	9 à 14	45 à 150
Hommes 41 à 60 ans à « activité habituelle » 70 kg	10,7	2 500	0,8 kg ⁻¹	900	5 à 6 kg ⁻¹	9	9 à 14	45 à 150
Femmes 20 à 40 ans à « activité habituelle » 60 kg	9,1	2 200	0,8 kg ⁻¹	900	5 à 6 kg ⁻¹	16 (régliées)	7 à 12	45 à 150
Femmes 41 à 60 ans à « activité habituelle » 60 kg	8,4	2 000	0,8 kg ⁻¹	1 200	5 à 6 kg ⁻¹	9 (ménopausées)	7 à 12	45 à 150
Femmes enceintes	9,1	2 200	0,9 kg ⁻¹	1 000	5 à 6 kg ⁻¹	25 à 35	11 à 16	45 à 150
Femmes allaitantes	9,1	2 200	1,4 kg ⁻¹	1 000-1 300	5 à 6 kg ⁻¹	15 à 23	19	45 à 150
Personnes âgées valides 60 à 80 ans	> 0,15/kg	> 36 kg ⁻¹	1 kg ⁻¹	1 200	Homme : 420 Femme : 360	9	12	45 à 150

(1) Chez l'enfant de 10-18 ans, la dépense énergétique dépend de l'activité physique.

I g de lipides = 38 kJ = 9 kcal, l'apport proposé est aux environs de 33 à 35 % de l'apport énergétique total (AET) après la première année de vie. On conseille de diminuer les graisses saturées d'origine animale au profit des graisses poly- et mono-insaturées. L'acide alpha-linolénique (n-3) doit correspondre à 0,8 % de l'AET, soit environ 2 g/j chez l'adulte.*I g de glucides* = 17 kJ = 4 kcal. L'apport proposé est d'environ 50 à 55 % de l'AET, en diminuant les mono- et disaccharides (saccharose ou sucre) et en privilégiant les polysaccharides (amidon) et fibres.*I g de protéines* = 17 kJ = 4 kcal.*I g d'alcool* = 29 kJ = 7 kcal. La consommation quotidienne d'alcool ne doit pas dépasser 20 g pour les femmes et 40 g pour les hommes.Les *apports conseillés en fibres* sont de 30 g/j pour l'adulte et l'adolescent et de « âge + 5 » pour les enfants.Les *apports conseillés en eau* sont de 35 à 50 ml/kg à augmenter en cas d'activité physique.

(2) 1 MJ = 1 000 kJ = 239 kcal.

(3) Protéines de « bonne qualité » = protéines de viande, œuf, poisson, lait.

(4) Chez l'adulte, la consommation de Se est évaluée à 40 à 50 mg par jour et n'est sans doute pas optimale.

APPORTS VITAMINIQUES QUOTIDIENS

(D'après H. Dupin, J. Abraham, I. Giachetti. Technique et Documentation Lavoisier CNRS-CNERN, Paris 1992, 2^e édition 1994.)

Tableau 106. — Vitamines : apports recommandés quotidiens.

	A XÉROPHTOL (1)	D (2)	E TOCOPHÉROL (3)	K	B1 THIAMINE	B2 RIBOFLAVINE	B5 ACIDE PANTOTHÉNIQUE	B6 PYRIDOXINE	B9 ACIDE FOLIQUE	B12 CYANOCOBALAMINE	C ACIDE ASCORBIQUE	PP OU B3 NIACINE (4)
	µg ER	µg	mg alpha-TE	µg	mg	mg	mg	mg	µg	µg	mg	mg EN
Garçons et filles 0-12 mois	350	20 à 25	4	5 à 10	0,2	0,4	2	0,3	70	0,5	50	3
Garçons et filles 1-3 ans	400	10	6	15	0,4	0,8	2,5	0,6	100	0,8	60	6
Garçons et filles 4-6 ans	450	5	7,5	20	0,6	1	3	0,8	150	1,1	75	8
Garçons et filles 7-9 ans	500	5	9	30	0,8	1,3	3,5	1	200	1,4	90	9
Garçons et filles 10-12 ans	800	10	10	30	1,2	1,4	8,8	1,6	200	2	60	14

(1) ER : équivalent rétinol ; 1 ER = 1 µg de rétinol ou 0,6 µg de bêta-carotène = 3,33 UI.

(2) Calciférol : 1 µg = 40 UI vitamine D.

(3) Alpha-tocophérol : 1 mg d'acétate-alpha-tocophérol = 1 UI.

(4) EN : équivalent niacine ; 1 EN = 1 mg niacine ou 60 mg de tryptophane alimentaire.

Tableau 106. — Vitamines : apports recommandés quotidiens. (suite)

	A XÉROPHTHOL (1)	D (2)	E TOCOPHÉROL (3)	K	B1 THIAMINE	B2 RIBOFLAVINE	B5 ACIDE PANTOTHÉNIQUE	B6 PYRIDOXINE	B9 ACIDE FOLIQUE	B12 CYANOCOBALAMINE	C ACIDE ASCORBIQUE	PP OU B3 NIAINE (4)
	µg ER	µg	mg alpha-TE	µg	mg	mg	mg	mg	µg	µg	mg	mg EN
Garçons 13-19 ans	1 000	10	12	35	1,5	1,8	10	2,2	300	3	80	18
Filles 13-19 ans	800	10	12	35	1,3	1,5	10	2	300	3	80	15
Homme adulte	1 000	10	12	45	1,5	1,8	10	2,2	300	3	80	18
Femme adulte	800	10	12	35	1,3	1,5	10	2	300	3	80	15
Femme enceinte	1 000	20	12	45	1,8	1,8	10	2,5	500	4	90	20
Femme allaitante	1 300	15	12	55	1,8	1,8	10	2,5	500	4	90	20
Personnes âgées valides	800	12	12	35	1,3	1,5	10	2	300	3	80	15

(1) ER : équivalent rétinol ; 1 ER = 1 µg de rétinol ou 0,6 µg de bêta-carotène = 3,33 UI.

(2) Calciférol : 1 µg = 40 UI vitamine D.

(3) Alpha-tocophérol : 1 mg d'acétate-alpha-tocophérol = 1 UI.

(4) EN : équivalent niacine ; 1 EN = 1 mg niacine ou 60 mg de tryptophane alimentaire.

BESOINS ESTIMÉS EN ACIDES AMINÉS À DIFFÉRENTS ÂGES

(1985 FAO/WHO/UNU Estimates of Amino Acid Requirements at Different Ages [mg/kg/j] in *AminoAcids Metabolism and Therapy in Health and Disease*.

L. Cynober, ed, CRC Press 1995.)

Tableau 107. — Acides aminés : estimation des besoins aux différents âges.

ACIDES AMINÉS	ENFANTS 3-4 MOIS	ENFANTS 2 ANS	ENFANTS 10-12 ANS	ADULTES
Histidine	28	?	?	8-12
Isoleucine	70	31	28	10
Leucine	161	73	44	14
Lysine	103	64	44	12
Méthionine et cystine	58	27	22	13
Thréonine	87	37	28	7
Tryptophane	17	12,5	3,3	3,5
Valine	93	38	25	10
Total	114	352	216	84-111

TABLE DE COMPOSITION DES ALIMENTS

Pour 100 g d'aliment cru sans déchet.

(D'après HMS office London. *The composition of foods*, Mac Cance and Widdowson's, 4^e éd 1978 ; G. Debry et coll. *In* : G. Tchobroutsky, B. Guy-Grand, Nutrition, métabolismes et diététique n° 11, 2^e éd 1979 ; PVR Flammarton. L. Randoïn et coll. Table de composition des aliments, J. Canore, Paris 1961, Fondation française pour la nutrition ; et les indications des fabricants.)

Pour plus de détails, voir les tables du répertoire général des aliments du Centre informatique sur la qualité des aliments (CIQUAL) éditeur, Technique et documentation Lavoisier, Paris.

Tableau 108. — Table de composition des aliments.

NOMS	kcal	kJ	EAU	PROTIDES	LIPIDES	GLUCIDES	Na		K		Ca	Mg	P	Fe	FIBRES ALIMENTAIRES
			g						mmol		mg				
									mmol	mg	mmol	mg			
<i>Viandes et charcuteries</i>															
Bœuf steak.....	176	736	68,7	20,2	10,6	0	3,1	72	8,2	320	8	18	140	2,1	0
Agneau	162	679	70,1	20,8	8,8	0	3,8	88	8,9	350	7	24	190	1,6	0
Côtelette agneau.....	377	1 558	49,5	14,6	35,4	0	2,6	61	5,8	230	7	17	140	1,2	0
Porc	269	1 115	71,5	16,6	22,5	0	2,5	59	7,6	300	7	18	160	0,8	0
Porc dégraissé	147	615	50,7	20,7	7,1	0	3,3	76	9,4	370	8	22	200	0,9	0
Poulet sans peau	121	508	74,4	20,5	4,3	0	3,5	81	8,2	320	10	25	200	0,7	0
Poulet avec peau	230	954	64,4	17,6	17,7	0	3,0	70	6,6	260	10	20	160	0,7	0
Lapin.....	124	520	74,6	21,9	4,0	0	2,9	67	9,2	360	22	25	220	1,0	0

* Tr = Traces. Le signe — signifie que la concentration n'est pas déterminée.

** Arêtes comprises.

* si s/sel 10-15 mg = 0,5 mmol.

O indique une approximation.

Tableau 108. — Table de composition des aliments. (suite)

NOMS	kcal	kJ	EAU	PROTIDES	LIPIDES	GLUCIDES	Na		K		mg			Fe	FIBRES ALIMENTAIRES	
							mmol	mg	mmol	mg	Ca	Mg	P			
																g
Viandes et charcuteries (suite)																
Cervelle (veau, agneau)	110	456	79,4	10,3	7,6	0	6,0	140	6,9	270	12	15	340	1,6	0	
Foie de veau	153	642	69,7	20,1	7,3	1,9	4,0	93	8,4	330	7	20	360	8,0	0	
Foie de bœuf	163	683	68,6	21,1	7,8	2,2	3,5	81	8,2	320	6	19	360	7,0	0	
Foie d'agneau	179	748	67,3	20,1	10,3	1,6	3,3	76	7,4	290	7	19	370	9,4	0	
Rognon de bœuf	86	363	79,3	15,7	2,6	0	7,8	180	5,8	230	10	15	230	5,7	0	
Rognon de porc	90	377	78,8	16,3	2,7	0	8,2	190	7,4	290	8	19	270	5,0	0	
Langue d'agneau	193	800	67,9	15,3	14,6	0	18,2	420	5,4	250	6	33	170	2,2	0	
Tripes	60	252	88,1	9,4	2,5	0	2	46	0,2	8	75	8	37	0,5	0	
Salami	491	2 031	28,0	19,3	45,2	1,9	80,4	1 850	4,1	160	10	10	160	1,0	0	
Saucisse de Francfort.....	274	1 135	59,5	9,5	25,0	3,0	42,6	980	2,5	98	34	9	130	1,5	0	
Jambon maigre.....	120	502	72,5	18,4	5,1	0	54,3	1 250	7,1	280	9	18	280	1,2	0	

* Tr = Traces. Le ligne - signifie que la concentration n'est pas déterminée.

** Arêtes comprises.

* si s/sel 10-15 mg = 0,5 mmol.

O indique une approximation.

Tableau 108. — Table de composition des aliments. (suite)

NOMS	kcal	kJ	EAU	PROTIDES	LIPIDES	GLUCIDES	Na		K		Ca	Mg	P	Fe	FIBRES ALIMENTAIRES
			g						mmol	mg	mmol	mg	mg	mg	
<i>Oeufs</i>															g
Oeuf entier (de poule)	147	612	74,8	12,3	10,9	Tr*	6,0	140	3,5	140	52	12	220	2,0	0
La pièce : 50 g.....	73	306	37,4	6,1	5,4	Tr*	3,0	70	1,7	70	26	6	110	1,0	0
Jaune d'oeuf.....	339	1 402	51,0	16,1	30,5	Tr*	2,1	50	3,0	120	130	15	500	6,1	0
Blanc d'oeuf.....	36	153	88,3	9,0	Tr*	Tr*	8,2	190	3,8	150	5	11	33	0,1	0
<i>Poissons et crustacés</i>															
Cabillaud, morue (et la plupart des poissons)....	76	322	82,1	17,4	0,7	0	3,3	77	8,2	320	16	23	170	0,3	0
Anguille.....	168	700	71,3	16,6	11,3	0	3,8	89	6,9	270	19	19	220	0,7	0
Sardines à l'huile.....	334	1 382	48,5	19,7	28,3	0	23,4	540	9,2	360	460**	43	430	2,4	0
Crabes en boîte.....	81	341	79,2	18,1	0,9	0	23,9	550	2,5	100	120	32	140	2,8	0
Moules.....	66	276	84,1	12,1	1,9	Tr*	12,6	290	8,2	320	88	23	240	5,8	0
Huîtres.....	51	217	85,7	10,8	0,9	Tr*	22,1	510	6,6	260	190	42	270	6,0	0

* Tr = Traces. Le signe - signifie que la concentration n'est pas déterminée.

** Arêtes comprises.

* si s/sel 10-15 mg = 0,5 mmol.

O indique une approximation.

Tableau 108. — Table de composition des aliments. (suite)

NOMS	kcal	kJ	EAU	PROTIDES	LIPIDES	GLUCIDES	Na		K		Ca	Mg	P	Fe	FIBRES ALIMENTAIRES		
							g		mg							mg	
							mmol	mg	mmol	mg						mmol	mg
<i>Produits laitiers</i>																	
Lait entier	65	272	87,6	3,3	3,8	4,7	2,1	50	3,8	150	120	12	95	0,05	0		
Lait 1/2 écrémé pasteurisé	44	185	89,8	3,2	1,6	4,5	2,0	46	4,2	165	114	10,4	84,5	0,05	0		
Lait écrémé.....	33	142	90,9	3,4	0,1	5,0	2,2	52	3,8	150	130	12	100	0,05	0		
Lait condensé non sucré..	154	660	68,6	8,6	9,0	11,3	7,8	180	10	390	280	28	250	0,20	0		
Lait en poudre écrémé....	355	1 512	4,1	36,4	1,3	52,8	23,9	550	42,3	1 650	1 190	117	950	0,40	0		
Yaourt nature (125 ml)	52	217	89,5	5,1	1,2	5,2	2,4	57	5,3	210	174	-	114	-	0		
Fromage blanc à 0 %	44	184	86,5	8,0	Tr*	2,9	1,2	29	2,8	110	100	-	50	-	0		
Petit suisse à 40 %	135	565	76,5	9,5	9,4	2,9	1,3	32	2,9	115	100	-	60	-	0		
Camembert.....	312	1 304	55	20	24	4	36,9	850	3,8	150	180	40	139	3,0	0		
Gruyère	391	1 634	34	29	30	1,5	36,9	850	3,8	150	1 010	40	600	3,0	0		
Bleu.....	410	1 713	40	24	34	2,0	36,9	850	3,8	150	490	40	280	1,0	0		
Saint-Paulin.....	372	1 554	42	24	29	2,0	36,9	850	3,8	150	650	40	360	3,0	0		

* Tr = Traces. Le signe — signifie que la concentration n'est pas déterminée.

** Arêtes comprises.

* si s/sel 10-15 mg = 0,5 mmol.

O indique une approximation.

Tableau 108. — Table de composition des aliments. (suite)

NOMS	kcal	kJ	EAU	PROTIDES	LIPIDES	GLUCIDES	Na		K		Ca	Mg		P	Fe	FIBRES ALIMENTAIRES
							mmol	mg	mmol	mg		mmol	mg			
g																
mmol																
mg																
g																
Céréales et dérivés																
Farine de blé (70-75 %).....	353	1 475	12,0	9,5	1,2	75	0,13	3	3,4	135	16	20	120	12	-	
Son de blé.....	206	872	8,3	14,1	5,5	26,8	1,2	28	29,7	1 160	110	520	1 200	12,9	44,0	
Flocons d'avoine.....	401	1 698	8,9	12,4	8,7	72,8	1,4	33	9,4	370	55	110	380	4,1	70	
Riz cru.....	361	1 536	11,7	6,5	1,0	86,8	0,26	6	2,8	110	4	13	100	0,5	2,4	
Riz cuit.....	123	522	69,9	2,2	0,3	29,6	0,08	2	0,9	38	1	4	34	0,2	0,8	
Pâtes crues.....	378	1 612	10,5	13,6	1,0	84,0	0,21	5	4,1	160	23	35	120	12	-	
Pâtes cuites.....	117	499	71,7	4,2	0,3	26,0	0,08	2	1,2	50	7	11	37	0,4	-	
Tapioca.....	359	1 531	12,2	0,4	0,1	95,0	0,17	4	0,5	20	8	2	30	0,3	-	
Biscottes salées.....	381	1 592	4,4	9,46	4,0	76,8	28,2	650	6,1	240	180	40	180	-	-	
Biscottes sans sel.....	387	1 617	5	9,46	4,1	78,3	2,6	60	5,8	230	120	40	160	-	-	
Pain.....	255	1 066	35,0	7,0	0,8	55,0	21,7	500*	2,5	100	20	30	90	1,0	0,3	
All-bran.....	273	1 156	2,3	15,1	5,7	43,0	72,6	1 670	27,4	1 070	74	370	900	12,0	26,7	

* Tr = Traces. Le ligne - signifie que la concentration n'est pas déterminée.

** Arêtes comprises.

* si s/sel 10-15 mg = 0,5 mmol.

O indique une approximation.

Tableau 108. — Table de composition des aliments. (suite)

NOMS	kcal	kJ	EAU	PROTIDES	LIPIDES	GLUCIDES	Na		K		Ca	Mg	P	Fe	FIBRES ALIMENTAIRES		
							g		mg							mg	
							mmol	mg	mmol	mg						mmol	mg
<i>Céréales et dérivés (suite)</i>																	
Corn flakes (Kellog).....	368	1 567	3,0	8,6	1,6	85,1	50,4	1 160	2,5	99	3	14	47	0,6	11,0		
Sugar puffs (Quaker).....	348	1 482	1,8	5,9	0,8	84,5	0,39	9	4,1	160	14	55	140	2,1	6,1		
Biscuits variés.....	432	1 805	30	5,2	12	76	13,0	300	(14,1)	(55)	-	-	-	-	-		
Boudoir.....	410	1 716	1,8	7,7	3,6	86,9	2,1	50	2,3	90	-	-	-	-	-		
Tarte.....	323	1 350	38,0	2,0	15	45	4,3	100	-	-	-	-	-	-	-		
Entremets.....	189	790	59,0	6,0	5	30	2,1	50	-	-	(18)	-	-	(0,3)	-		
Crakitos (paillettes fromage).....	540	2 258	6,2	7,2	32,9	53,7	54-65	1 250- 1 500	-	-	-	-	-	-	-		
<i>Féculents et légumes secs</i>																	
Pommes de terre.....	87	372	75,8	2,1	0,1	20,8	0,3	7	14,6	570	8	24	40	0,5	2,1		
Haricots secs.....	271	1 151	11,3	21,4	1,6	45,5	1,8	43	29,7	1 160	180	180	310	6,7	25,4		
Lentilles.....	304	1 293	12,2	23,8	1,0	53,2	1,5	36	17,1	670	39	77	240	7,6	11,7		
Pois secs.....	286	1 215	13,3	21,6	1,3	50,0	1,6	38	25,3	990	61	116	300	4,7	16,7		

* Tr = Traces. Le signe - signifie que la concentration n'est pas déterminée.

** Arêtes comprises.

* si s/sel 10-15 mg = 0,5 mmol.

O indique une approximation.

Tableau 108. — Table de composition des aliments. (suite)

NOMS	kcal	kJ	EAU	PROTIDES	LIPIDES	GLUCIDES	Na		K		Ca	Mg	P	Fe	FIBRES ALIMENTAIRES
							mmol	mg	mmol	mg					
Légumes verts															
Asperge (cuite)	18	75	92,4	3,4	Tr*	1,1	0,08	2	6,1	240	26	10	85	0,9	1,5
Aubergine	14	62	93,4	0,7	Tr*	3,1	0,13	3	6,1	240	10	10	12	0,4	2,5
Betterave (cuite).....	44	189	82,7	1,8	Tr*	9,9	2,7	64	8,9	350	30	17	36	0,4	2,5
Carotte (vieille).....	23	98	89,9	0,7	Tr*	5,4	4,1	95	5,6	220	48	12	21	0,6	2,9
Céleri en branches	8	36	93,5	0,9	Tr*	1,3	6,0	140	7,1	280	52	10	32	0,6	1,8
Champignons	13	53	91,5	1,8	0,6	0	0,39	9	12,0	470	3	13	140	1,0	2,5
Choux	22	92	88,3	2,8	Tr*	2,8	0,3	7	10,0	390	57	17	54	0,6	3,4
Concombre	10	43	96,4	0,6	0,1	1,8	0,56	13	3,5	140	23	9	24	0,3	0,4
Haricots verts (cuits).....	7	31	95,5	0,8	Tr*	1,1	0,13	3	2,5	100	39	10	15	0,6	3,2
Laitue.....	12	51	95,9	1,0	0,4	1,2	0,39	9	6,1	240	23	8	27	0,9	1,5
Poireaux.....	31	128	86,0	1,9	Tr*	6,0	0,39	9	7,9	310	63	10	43	1,1	3,1
Pois.....	67	283	78,5	5,8	0,4	10,6	0,04	1	8,7	340	15	30	100	1,9	5,2

* Tr = Traces. Le ligne - signifie que la concentration n'est pas déterminée.

** Arêtes comprises.

* si s/sel 10-15 mg = 0,5 mmol.

O indique une approximation.

Tableau 108. — Table de composition des aliments. (suite)

NOMS	kcal	kJ	EAU	PROTIDES	LIPIDES	GLUCIDES	Na		K		mg			Fe	FIBRES ALIMENTAIRES
							mmol	mg	mmol	mg	Ca	Mg	P		
															g
<i>Légumes verts (suite)</i>															
Poivron vert.....	15	65	93,5	0,9	0,4	2,2	0,08	2	5,3	210	9	11	25	0,4	0,9
Radis	15	62	93,3	1,0	Tr*	2,8	2,56	59	6,1	240	44	11	27	1,9	1,0
Salsifis (cults)	18	77	81,2	1,9	Tr*	2,8	0,34	8	4,6	180	60	14	53	1,2	0
Tomate.....	14	60	93,4	0,9	Tr*	2,8	0,13	3	7,4	290	13	11	21	0,4	1,5
<i>Fruits</i>															
Abricot frais.....	28	117	86,8	0,6	Tr*	6,7	Tr*	Tr*	8,2	320	17	12	21	0,4	2,1
Abricot sec	182	776	14,7	4,8	Tr*	43,4	2,4	56	48,2	1 880	92	65	120	4,1	24,0
Ananas frais	46	194	84,3	0,5	Tr*	11,6	0,08	2	6,4	250	12	17	8	0,4	1,2
Ananas en boîte au sirop	77	328	77,1	0,3	Tr*	20,2	0,04	1	2,4	94	13	8	5	0,4	0,9
Avocat	223	922	68,7	4,2	22,2	1,8	0,08	2	10,2	400	15	29	31	1,5	2,0
Banane	79	337	70,7	1,1	0,3	19,2	0,04	1	8,9	350	7	42	28	0,4	3,4

* Tr = Traces. Le ligne - signifie que la concentration n'est pas déterminée.

** Arêtes comprises.

* si s/sel 10-15 mg = 0,5 mmol.

O indique une approximation.

Tableau 108. — Table de composition des aliments. (suite)

NOMS	kcal	kJ	EAU	PROTIDES	LIPIDES	GLUCIDES	Na		K	mg			Fe	FIBRES ALIMENTAIRES
							mmol	mg		mmol	Ca	Mg	P	
														g
<i>Fruits (suite)</i>														
Cassis	28	121	77,4	0,9	Tr*	6,6	0,13	3	9,4	370	60	17	43	8,7
Cerise	47	201	81,5	0,6	Tr*	11,9	0,13	3	7,1	280	16	10	17	1,7
Châtaigne	170	720	51,7	2,0	2,7	36,6	0,47	11	12,8	500	46	33	74	6,8
Citron en jus	7	31	91,3	0,3	Tr*	1,6	0,08	2	3,5	140	8	7	10	0
Datte sèche	248	1 056	14,6	2,0	Tr*	63,9	0,21	5	19,2	750	68	59	64	8,7
Figue fraîche	41	174	84,6	1,3	Tr*	9,5	0,08	2	6,9	270	34	20	32	2,5
Figue sèche	213	908	16,8	3,6	Tr*	52,9	3,7	87	25,8	1 010	280	92	92	18,5
Fraise	26	109	88,9	0,6	Tr*	6,2	0,08	2	4,1	160	22	12	23	2,2
Framboise	25	105	83,2	0,9	Tr*	5,6	0,13	3	5,6	220	41	22	29	7,4
Groseille rouge	21	89	82,8	1,1	Tr*	4,4	0,08	2	7,1	280	36	13	30	8,2
Litchis au sirop	68	290	79,3	0,4	Tr*	17,7	0,08	2	1,9	75	4	6	12	0,4
Mangue	59	253	83,0	0,5	Tr*	15,3	0,3	7	4,8	190	10	18	13	(1,5)

* Tr = Traces. Le ligne - signifie que la concentration n'est pas déterminée.

** Arêtes comprises.

* si s/sel 10-15 mg = 0,5 mmol.

O indique une approximation.

Tableau 108. — Table de composition des aliments. (suite)

NOMS	kcal	kJ	EAU	PROTIDES	LIPIDES	GLUCIDES	Na		K	mg			Fe	FIBRES ALIMENTAIRES
							mmol	mg		mmol	Ca	Mg	P	
														g
<i>Fruits (suite)</i>														
Mandarine.....	34	143	86,7	0,9	Tr*	8,0	0,08	2	4,1	160	42	11	17	0,3
Melon, cantaloup.....	24	102	93,6	1,0	Tr*	5,3	0,6	14	8,2	320	19	20	30	0,8
Mûre.....	29	125	82,0	1,3	Tr*	6,4	0,17	4	5,3	210	63	30	24	0,9
Orange.....	35	150	86,1	0,8	Tr*	8,5	0,13	3	5,1	200	41	13	24	0,3
Pamplemousse.....	22	95	90,7	0,6	Tr*	5,3	0,04	1	5,8	230	17	10	16	0,3
Pastèque.....	21	92	94,0	0,4	Tr*	5,3	0,17	4	3,0	120	5	11	8	0,3
Pêche fraîche.....	37	156	86,2	0,6	Tr*	9,1	0,13	3	6,6	260	5	8	19	0,4
Pêche au sirop en boîte.	87	373	74,3	0,4	Tr*	22,9	0,04	1	3,8	150	4	6	10	0,4
Poire.....	41	175	83,2	0,3	Tr*	10,6	0,08	2	3,3	130	8	7	10	0,2
Pomme.....	46	196	84,3	0,3	Tr*	11,9	0,08	2	3,0	120	4	5	8	0,3
Prune.....	38	164	84,1	0,6	Tr*	9,6	0,08	2	4,8	190	11	7	16	0,4
Pruneaux.....	161	686	23,3	2,4	Tr*	40,3	0,52	12	22,0	860	38	27	83	2,9

* Tr = Traces. Le ligne - signifie que la concentration n'est pas déterminée.

** Arrêtes comprises.

* si s/sel 10-15 mg = 0,5 mmol.

O indique une approximation.

Tableau 108. — Table de composition des aliments. (suite)

NOMS	kcal	kJ	EAU	PROTIDES	LIPIDES	GLUCIDES	Na		K	Ca	Mg	P	Fe	FIBRES ALIMENTAIRES
							mmol	mg						
									mmol	mg				g
<i>Fruits (suite)</i>														
Raisin noir	61	258	80,7	0,6	Tr*	15,5	0,08	2	8,2	320	4	16	0,3	0,4
Raisin sec	246	1 049	21,5	1,1	Tr*	64,4	2,26	52	22,0	860	61	33	1,6	6,8
Rhubarbe	6	26	94,2	0,6	Tr*	1,0	0,08	2	11,0	430	100	21	0,4	2,6
<i>Fruits oléagineux</i>														
Amande fraîche.....	565	2 336	4,7	16,9	53,5	4,3	0,26	6	22,0	860	250	260	4,2	14,3
Arachide cacahuète fraîche	570	2 364	4,5	24,3	49	8,6	0,26	6	17,4	680	61	180	2,0	8,1
Noix	525	2 166	10,6	23,5	51,5	5,0	0,13	3	17,6	690	61	130	2,4	5,2
Noix de coco fraîche	351	1 446	42,0	3,2	36,0	3,7	0,73	17	11,2	440	13	52	2,1	13,6
Noix de coco sèche.....	604	2 492	2,3	5,6	62,0	6,4	1,21	28	19,2	750	22	90	3,6	23,5
Olives.....	103	492	76,5	0,9	11,0	Tr*	97,8	2 250	2,3	91	61	22	1,0	4,4
<i>Matières grasses</i>														
Beurre doux.....	752	3 143	15	0,7	83	0,6	0,9	22	0,3	12	12	1	0,18	0
Crème fraîche.....	298	1 245	62,4	3	30	4	0,7	18	1,5	60	97	—	0,10	0

* Tr = Traces. Le signe — signifie que la concentration n'est pas déterminée.

** Arêtes comprises.

* si s/sel 10-15 mg = 0,5 mmol.

O indique une approximation.

Tableau 108. — Table de composition des aliments. (suite)

NOMS	kcal	kJ	EAU	PROTIDES	LIPIDES	GLUCIDES	Na		K		Ca	Mg	P	Fe	FIBRES ALIMENTAIRES		
							g		mmol							mg	
									mmol	mg						mmol	mg
<i>Matières grasses (suite)</i>																	
Huiles végétales	900	3 762	—	—	99	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0		
Lard.....	670	2 800	18	10	70	0	—	—	—	—	5	—	70	1,5	0		
Margarine.....	752	3 143	16	—	88,5	0,4	4,6	106	—	—	—	—	6	—	0		
Saindoux.....	850	3 553	5	—	94	0	—	—	—	—	—	—	—	—	0		
Sylphide de table.....	398	1 666	51	7,2	40,7	0,6	5,6	130	1,9	75	20	5	70	—	—		
<i>Produits sucrés, boissons et divers</i>																	
Sucre.....	380	1 588	0,5	0	0	99,5	0	0	0	0	5	0	0	0	0		
Confiture.....	261	1 114	29,8	0,6	0	69,0	0,6	16	2,8	110	24	10	18	1,5	1,1		
Miel.....	281	1 201	20,2	0,6	0	74,4	0,3	7	0,8	35	8	2	32	0,2	—		
Chocolat noir.....	525	2 197	0,6	4,7	29,2	64,8	0,4	11	7,6	300	38	100	140	2,4	—		
Chocolat au lait.....	529	2 214	2,2	8,4	30,3	59,4	5,2	120	10,7	420	220	55	240	1,6	—		
Nesquick.....	—	—	—	—	—	—	6,0	140	17,4	680	90	90	170	8	—		

* Tr = Traces. Le signe — signifie que la concentration n'est pas déterminée.

** Arêtes comprises.

* si s/sel 10-15 mg = 0,5 mmol.

O indique une approximation.

Tableau 108. — Table de composition des aliments. (suite)

NOMS	kcal	kJ	EAU	PROTIDES	LIPIDES	GLUCIDES	Na		K		Ca	Mg	P	Fe	FIBRES ALIMENTAIRES
							mmol	mg	mmol	mg					
Café instantané.....	100	424	3,4	14,6	0	11,0	1,7	41	102,5	4 000	160	390	350	4,4	-
Jus de tomate en boîte...	16	66	93,3	0,7	Tr*	3,4	10	230	6,6	260	10	10	20	0,5	-
Fruité (Évian)	-	-	-	-	-	11-12	0,2	5	0,3-0,6	15-25	-	-	-	-	-
Coca-cola	39	168	90	Tr*	0	10,5	0,3	8	0,02	1	4	1	15	Tr*	-
Bière bock (24°)	35	146	93	0,3	0	4,0	0,1	3	1,0	40	8	5	11	0,08	0
Cidre (2,3-6,5°)	42	176	92,0	Tr*	0	4,3	0,3	7	1,8	72	8	3	3	0,49	-
Vin rouge (10-12°)	68	284	88,2	0,2	0	0,3	0,4	10	3,3	130	7	11	14	0,90	-

* Tr = Traces. Le ligne - signifie que la concentration n'est pas déterminée.

** Arêtes comprises.

* si S/sel 10-15 mg = 0,5 mmol.

O indique une approximation.

COMPOSITION DES EAUX MINÉRALES

Seules les eaux minérales doivent avoir une composition constante en sels minéraux et oligo-éléments. Elles peuvent alors bénéficier de la qualification « favorable à la santé ». On peut classer les eaux selon leur richesse en minéraux : (1) eau calcaïque : contient au moins 150 mg/l de Ca^{2+} ; (2) eau magnésienne : 50 mg/l de Mg^{2+} ; (3) eau sodique : contient plus de 200 mg/l de Na^+ ; (4) eau fluorée : 1 mg/l de F^+ ; (5) eau bicarbonatée : 600 mg/l d' HCO_3^- ; (6) eau chlorurée : 200 mg/l de Cl^- .

Tableau 109. — Composition des eaux minérales teneur en mg/litre*.

PLATE/ GAZEUSE	NOMS	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Na^+	HCO_3^-	Cl^-	SO_4^{2-}	F^+
<i>Eaux faiblement minéralisées (résidu sec entre 50 et 500 mg/l)</i>								
Plate	Volvic	11,5	8	11,6	71	13,5	8,1	ND
	Valvert	67,6	2	2	204	4	18	< 0,005
	Evian	78	24	5	357	4,5	10	ND
	Thonon	108	14	3	350	9	13	ND
Gazeuse	Perrier	155	6,8	11,8	445	25	46,3	0,14
<i>Eaux moyennement minéralisées (résidu sec entre 500 et 1 500 mg/l)</i>								
Plate	Vittel	204	43	5	399	8	329	0,16
Gazeuse	La Salvetat	253	11	7	820	4	25	ND
	San Pellegrino	181	53,5	36	239	57,5	459	0,5
	Badoit	190	85	165	1 300	44	38	1,2
	Vernières	190	72	154	1 170	18	158	< 1
<i>Eaux très minéralisées (résidu sec > 1 500 mg/l)</i>								
Plate	Contrex	468	74,5	9,4	372	7,6	1 121	0,36
	Courmayeur	533	66	1	176	< 1	1 420	< 1
	Hépar	549	119	14,2	384	18,8	1 530	0,4
Gazeuse	Quézac	241	95	255	1 685	38	143	2,1
	Arvie	170	92	650	2 195	387	31	0,9
	Rozanna	301	160	493	1 837	649	230	ND
	Vichy Célestins	103	10	1 172	2 989	235	138	5
	St-Yorre	90	11	1 708	4 368	322	174	9

* Informations relevées sur les étiquettes ou demandées au service consommateurs. ND : non déterminé.

ALIMENTATION DES PREMIERS MOIS

I. DE LA NAISSANCE À 6 MOIS

Dans toutes les espèces, le lait maternel est le mieux adapté aux premiers mois de vie. Lorsque la mère n'a pas assez de lait, celui-ci doit être complété et même totalement remplacé par le lait de vache modifié et adapté aux besoins du nourrisson. Les préparations pour nourrissons ou « lait 1 » ont droit à l'appellation lait si elles sont élaborées uniquement à base de protéines de lait de vache. Elles contiennent de 40 à 80 % de caséine et de 20 à 60 % de protéines solubles (lactalbumines). Elles ont un taux précisé d'acide linoléique. Les matières grasses sont pour la plupart d'origine végétale. Les glucides peuvent être du lactose, des maltodextrines, de l'amidon modifié. La législation indique les quantités de minéraux que doivent contenir les préparations pour nourrissons ; elles sont adaptées à l'immaturité rénale et la quantité d'oligo-éléments permet de répondre aux besoins spécifiques du nouveau-né. L'enrichissement en fer n'est pas obligatoire, mais la plupart des laits sont enrichis : de l'ordre de 0,33 à 1 mg de fer/100 ml.

Les quantités de vitamines sont précisées dans la législation. L'enrichissement du lait en vitamine D est obligatoire. Il est de l'ordre de 28 à 70 UI/100 ml (0,7 à 1,7 µg/100 ml). Il est insuffisant pour couvrir les apports recommandés. Un apport supplémentaire s'avère nécessaire de l'ordre de 400 à 800 UI/jour.

Il existe d'autre part les préparations à base d'isolats de protéines de soja seul ou mélangé, elles sont enrichies en méthionine et en calcium. Le fer et le phosphore sont ajoutés de façon plus importante que dans le « lait 1 » ; elles ne contiennent pas de lactose.

II. VERS L'ÂGE DE 6 MOIS

Les préparations de suite peuvent s'appeler « lait de suite » si les protéides qui entrent dans leur composition proviennent uniquement du lait de vache. Les boîtes de lait mentionnent souvent « lait 2 ». La législation limite le saccharose, le fructose et le miel à 20 % de l'apport glucidique total. La vitamine D est ajoutée de façon obligatoire à la dose de 28 à 70 UI/100 ml. La teneur en fer peut varier de 0,6 à 1,3 mg/100 ml. Les laits de suite sont donnés à partir de l'âge de 6 mois dans le cadre d'une alimentation diversifiée. Ils assurent un apport suffisant en acides gras insaturés, en fer, en zinc et en vitamine E et permettent de limiter l'apport en protéides.

Pour débiter la diversification, on utilise des céréales ou farines infantiles sans gluten avec ou sans sucre, puis des légumes et des fruits en jus, en purée fine ou en petits pots. Après 7 mois, on peut donner de la viande, du poisson ou des œufs en très petites quantités (10 g, puis 20 g/j). La texture évolue avec l'âge : purée, grumeaux, puis petits morceaux.

Une supplémentation en fer est indispensable en cas d'alimentation au sein exclusive et prolongée.

Attention ! Si l'un des parents présente une allergie alimentaire, l'introduction de tout aliment nouveau est faite progressivement.

III. VERS L'ÂGE DE 1 AN

Les laits pour enfants en bas âge de 1 à 3 ans ou laits de « croissance » sont faits à partir de protéines de lait de vache ; ils sont conformes à la législation des préparations de suite. Leur intérêt est d'apporter du fer, des acides gras essentiels et des vitamines en limitant l'apport en protéines. Si l'enfant mange des aliments variés à la cuillère, il est indispensable de lui garder 0,5 l de « lait de croissance ». Il existe des produits laitiers réalisés avec des laits adaptés aux enfants en bas âge, qui peuvent se substituer à un biberon de lait.

Tableau 110. — Alimentation de la naissance à 2 ans.

	VOLUME/l	REPAS	COMPOSITION DES REPAS
0-15 jours	100 à 500 ml	8 à 7/j	Allaitement maternel à la demande, ou à défaut « préparation pour nourrissons » reconstituée : 2 mesures de poudre + 60 ml d'eau
15-30 jours	600 ml	6 de 100 ml	Allaitement maternel à la demande, ou à défaut « préparation pour nourrissons » : 3 mesures de poudre + 90 ml d'eau
1-2 mois	660 ml	6 de 130 ml	Allaitement maternel à la demande, ou à défaut « préparation pour nourrissons » : 4 mesures de poudre + 120 ml d'eau
3-4 mois	720 ml	5 de 165 ml	Allaitement maternel à la demande, ou à défaut « préparation pour nourrissons » : 5 mesures de poudre + 150 ml d'eau
5 mois	780 à 800 ml	4 ou 5 repas de 200 ml	« Préparation pour nourrissons » : 6 mesures de poudre + 180 ml d'eau Introduction des farines sans gluten, diastasées, 1 puis 2 cuillères à café (c-à-c) dans le 1 ^{er} et le dernier biberon.
6 mois	840 à 850 ml	4 repas (début d'utilisation de la cuillère)	1 biberon de « lait de suite » : 7 mesures de poudre + 210 ml d'eau 2 biberons de « lait de suite » + 4 c-à-c de céréales infantiles par biberon. 1 biberon avec « lait de suite » + légumes. Légumes cuits en purée fine : début 1 c-à-c dans un biberon de lait, puis 3, puis 5 c-à-c

1 c-à-c de farine = 1 à 2 g.

1 cuillère à soupe (c-à-s) de farine ou céréales infantiles = 5 g.

1 c-à-s = 15 ml = 15 g de purée de légumes ou compote.

1 laitage = 1 yaourt, ou 40 à 50 g de fromage blanc, ou 20 g de fromage à pâte ferme ou une portion de crème de gruyère.

Tableau 110. — Alimentation de la naissance à 2 ans. (suite)

	VOLUME/l	REPAS	COMPOSITION DES REPAS
7 mois		4 repas	2 biberons de « lait de suite » : 8 mesures de poudre + 240 ml d'eau + céréales 1 repas cuillère : légumes, pomme de terre + « lait de suite », fruits cuits ou en purée 1 biberon de « lait de suite »
8 mois		4 repas	1 repas « lait de suite » + céréales 1 repas légumes + viande, poisson : 10 g mixés ou 1 jaune d'œuf bien cuit 1 repas « lait de suite » ou laitage infantile + biscuit (ou compote) 1 repas « lait de suite » + céréales fines + fruits
9 mois à 1 an		4 repas de 220 à 250 g	Idem, mais viande, poisson et œuf : 20 g/jour mouliné Sucre : 5 à 10 g/jour (facultatif)
Après 1 an		4 de 250 g	Petit-déjeuner : « lait de croissance », céréales, ou pain beurré ou biscuits secs Déjeuner : viande, poisson haché : 30 à 40 g ou 1 œuf, légumes en morceaux Gouter : produits laitiers Dîner : lait si possible « 1 à 3 ans », légumes, dessert Total : 500 ml de « lait de croissance », 1 laitage, 40 g de viande, poisson, œuf, ~ 200 g de féculents, ~ 200 g de légumes, ~ 50 g céréales ou pain ou gâteaux, ~ 200 g de fruits, 20 g de beurre ou huile, 10 à 20 g de sucre ou confiture, miel

1 c-à-c de farine = 1 à 2 g.

1 cuillère à soupe (c-à-s) de farine ou céréales infantiles = 5 g.

1 c-à-s = 15 ml = 15 g de purée de légumes ou compote.

1 laitage = 1 yaourt, ou 40 à 50 g de fromage blanc, ou 20 g de fromage à pâte ferme ou une portion de crème de gruyère.

LAITS ET PRÉPARATIONS POUR NOURRISSONS

Ils sont soumis à la législation française et européenne (Arrêté du 11/04/2008).

On distingue :

1. Les préparations pour nourrissons (dès leur naissance lorsqu'ils ne sont pas allaités, anciennement appelé « lait 1^{er} âge »).

2. Les préparations de suite (produits convenant à l'alimentation des nourrissons ayant atteint l'âge d'au moins 6 mois et ayant une alimentation diversifiée, anciennement appelé « lait de 2^e âge »).

3. Les laits de croissance après 12 mois et jusqu'à 3 ans.

Les pourcentages de ces préparations peuvent varier (entre 13 et 15 %), mais en pratique la reconstitution est toujours la même : 30 ml d'eau + une mesurette de poudre, soit 90 ml d'eau + trois mesurètes = 100 ml de lait liquide.

I. LES LAITS POUR NOURRISSONS BIEN PORTANTS

Ils sont adaptés à physiologie du nourrisson et couvrent ses besoins : adaptation de l'apport protéique, modification ou non du rapport caséine/protéines solubles, apport de matières grasses végétales avec suppression ou diminution des graisses lactiques, augmentation des glucides avec adjonction de lactose, dextrine maltose ou amidon modifié, adaptation de l'apport en minéraux, vitamines et oligo-éléments. Il existe de nombreuses présentations (voir tableau 111).

Indications

1. Les *préparations pour nourrissons* (ou « laits 1^{er} âge ») sont utilisés en complément ou en relais de l'allaitement maternel. Ils peuvent être donnés dès la naissance.

2. Les *préparations de suite* (ou « laits 2^e âge » ou « laits de suite ») remplacent le « lait 1^{er} âge » au moment de la diversification alimentaire vers 6 mois (voir Alimentation des premiers mois, p. 426).

Tableau 111. — Alimentation de la naissance à 2 ans.

LAITS	CAS/PS 80/20	100 % LACTOSE	PROBIOTIQUE	PRÉBIOTIQUE	BETAPOL
LAITS SIMPLES (1^{er} ÂGE ET DE SUITE)					
Blédilait 1			+		
Blédilait Relais 1-2			+		
Enfalac					
Enfamil 1-2	+				
Enfamil premium 1		+			
Gallia Calisma 1-2	+		+		
Gallia Apaisia 1-2	+		+		
Guigoz Evolia 1-2			+		
Guigoz Transit			+		
Milupa 1-2				+	
Milupa Conformil 1-2				+	+
Nutricia Lémil 1-2	+				
Modilac Satiété 1-2	+				
Modilac Transit plus		+			+
Nidal Natéa 1-2			+		
Nutriben Transit 1		+		+	+
Nutriben pré- et probiotique			+	+	
Nutricia 1-2	+				
Physiolac 1		+			

Tableau 111. — Alimentation de la naissance à 2 ans. (suite)

LAITS	CAS/PS 80/20	100 % LACTOSE	PROBIOTIQUE	PRÉBIOTIQUE	BETAPOL
LAITS ÉPAISSIS PAR AMIDON					
Blédilait Confort prémium 1-2			+		
Enfamil AR 1-2	+	+			
Enfamil Nutribaby 1-2	+				
Gallia Digest prémium 1-2			+		
Guigoz Confort plus 1-2			+		
Milupa Digest 1-2				+	
Modilac Confort plus 1-2					+
Modilac Digest 1-2			+		
Nidal Confort 1-2					
Novalac AR 1-2	+				
Novalac Satiété 1-2	+				
Nutricia Confort Plus 1-2				+	
LAITS ACIDIFIÉS					
Gallia Lactofidus 1-2			+		
Nidal pélagon 1-2			+		
LAITS ÉPAISSIS PAR CAROUBE					
Nutriben AR 1		+			
Nutrilon AR 1-2	+				

II. LES LAITS POUR NOURRISSONS « DYSPEPTIQUES »

L'industrie adapte régulièrement la composition des laits afin d'améliorer leur qualité : digestibilité, prise en compte des régurgitations, constipation, colique, ballonnement, satiété... (voir tableau 111).

Indications

1. Les *laits épaissis* par la caroube ou l'amidon diminuent les régurgitations, augmentent la satiété (caroube).
2. Les *Laits acidifiés* diminuent les coliques, ballonnements et gaz.
3. Un rapport élevé de caséine 80/20 ralentit la vidange gastrique et favorise la satiété.
4. Le sucrage exclusif au lactose accélère le transit et lutte contre la constipation.
5. Enrichissement en probiotiques : les ferments lactiques ont une action sur la flore intestinale et peuvent améliorer les petits troubles digestifs.

6. Enrichissement en prébiotiques : les fructo-oligosaccharides et les galacto-oligosaccharides permettent un bon développement de la flore intestinale.

7. Modifications des acides gras (lipides restructurés, acide palmitique en position bêta, bêtaopol) : ils ont un rôle sur le transit, favorisent l'absorption des graisses et diminuent la formation des savons dans les selles.

III. ALIMENTS DIÉTÉTIQUES DU NOURRISSON MALADE OU FRAGILE

Les préparations disponibles sont listées dans le tableau 112.

Indications

1. Laits pauvres en lactose : en relais ou avec un soluté de réhydratation au cours d'une diarrhée après 4 mois.

2. Laits prématurés (apport plus élevé en protéines, énergie, minéraux ; apport en acides gras à chaînes longues) : nourrissons de faible poids de naissance pour assurer un apport nutritionnel spécifique et permettre un développement harmonieux.

3. Laits hypo-allergéniques : nourrisson à risque d'allergie. Il ne doit pas être donné en cas d'allergie avérée.

4. Substituts du lait avec hydrolysats de protéines : allergie aux protéines du lait de vache, diarrhée du nourrisson avant 4 mois, atteintes digestives graves.

5. Substituts du lait avec acides aminés : allergie sévère, intolérances multiples.

Tableau 112. — Préparations et laits pour nourrissons malades ou fragiles.

Laits pauvres en lactose	Al 110, Diargal, Enfamil O-lac, Modilac Expert SL, Novalac Diarinova, Nutriben SL, Picot Action Diarrhée
Laits pour prématurés	Pré Blédilait, Pré Gallia, Pré Guigoz, Pré Nidal, Milupa Préma
Laits hypo-allergéniques	Blédilait HA, Enfamil HA, Digest Gallia HA, Guigoz HA, Milupa HA, Modilac Expert HA, Nidal HA, Novalac HA, Nutriben HA, Picot HA
Hydrolysats de protéines	Alfaré*, Allernova, Galliagène Progress*, Nutramigen 1 et Nutramigen 2, Nutriben APLV, Peptijunior*, Prégestimil*, Prégomine*
Substituts du lait avec acides aminés	Néocate, Nutramigen AA

* Contiennent des triglycérides à chaînes moyennes.

SOLUTÉS DE RÉHYDRATATION

Voir tableau 113.

Indication

Réhydratation des nourrissons et enfants de moins de 5 ans (voir p. 1458).

Tableau 113. — Solutions de réhydratation (liste non exhaustive).

PRODUITS	GLUCOSE (g/l)	SACCHAROSE (g/l)	DEXTRINE MALTOSE (g/l)	ÉNERGIE (kcal/l)	Na ⁺	K ⁺	CHLORURES	CITRATES	BICARBONATES
Adiaril	13,2	12,4	-	105	+	+	+	+	-
Alhydrate	-	20	60	320	+	+	+	+	-
GES 45	15	10	13	153	+	+	+	+	-
Fanolyte	17	-	-	64	+	+	+	+	-
Hydranova	16	-	10	122	+	+	+	+	-
Physiosalt	18,4	-	23,7	169	+	+	+	+	+
Picolite	20	-	70	360	+	+	+	+	-
Viatol	20	-	-	80	+	+	+	+	-

Les concentrations sont indiquées pour les solutions reconstituées selon les indications du fabricant dans le cas des présentations en poudre.

PRODUITS DE COMPLÉMENTATION ORALE

Ces produits sont pris en charge dans le cadre de la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR), soumis à certaines conditions (affections spécifiques et dénutrition) (JO du 01/04/2004). Ils peuvent être distribués par les prestataires de service ou les pharmacies. Le choix du produit tiendra compte de l'âge du patient, de la nature de l'affection et de l'état nutritionnel. Afin de satisfaire les goûts de chacun, on peut trouver des crèmes, des jus de fruits, des boissons lactées et « goût yaourt », des potages. La plupart des produits sont prêts à l'emploi ; certains sont en poudre à reconstituer (voir tableaux 114 et 115).

Tableau 114. — Produits de complémententation orale.

PRODUITS	VOLUME OU POIDS	ÉNERGIE/ UNITÉ (kcal)	PROTÉINE/ UNITÉ (g)	PARFUMS
COMPLÉMENTATION ORALE SPÉCIFIQUE À LA PÉDIATRIE				
Infatrini	200 ml	200	5,2	Neutre
Resource Junior	200 ml	300	6	Chocolat, fraise, vanille
NutriniDrink Multifibres	200 ml	300	6,8	Chocolat, fraise, banane, vanille
CRÈMES DESSERTS				
<i>Crèmes HC avec lactose</i>				
Resource Crème Energy Plus	125 g	200	6	Vanille, chocolat, caramel
<i>Crème HC/HP avec lactose</i>				
Clinutren Dessert	125 g	160	12	Vanille, caramel, chocolat, pêche
Resource Crème Plus	125 g	150	11,3	Chocolat, caramel, praline, vanille
Délicat La Floridine	125 g	151	11,2	Vanille, praliné, abricot, café
<i>Crème HC/HP sans lactose</i>				
Floridine UHT	125 g	151	11,2	Abricot, chocolat, praline, vanille
Fortimel Crème	125 g	200	12,5	Vanille, chocolat, moka, fruits de la forêt, banane
Resource Crème	125 g	213	13	Café, chocolat, fruit des bois, praline, vanille
<i>Crème HC/HP sans lactose édulcorée</i>				
Resource Crème DB	125 g	170	11	Café, citron, vanille
BOISSONS				
<i>Boisson IC/NP sans lactose</i>				
Clinutren Iso	200 ml	200	7,5	Vanille, chocolat
Clinutren G édulcoré	200 ml	200	7,5	Chocolat, vanille
<i>Boisson IC/HP sans lactose édulcorée</i>				
Resource DB (avec fibres)	200 ml	200	14	Café, fraise, vanille

HC : hypercalorique, HP : hyperprotidique ; IC : Isocalorique ; NP : Normoprotidique.

Tableau 114. — Produits de complémentation orale. (suite)

PRODUITS	VOLUME OU POIDS	ÉNERGIE/ UNITÉ (kcal)	PROTÉINE/ UNITÉ (g)	PARFUMS
<i>Boisson HC/NP avec lactose type Yaourt</i>				
Fortimel Yog	200 ml	300	12	Vanille-citron, framboise, ananas, pêche-orange
<i>Boisson HC/NP sans lactose type Yaourt</i>				
Ensure Plus Fresh	220 ml	330	13,8	Fraise, pêche, pinacolada
<i>Boisson HC/NP sans lactose</i>				
Enrich Plus (avec fibres)	200 ml	307	12,5	Vanille, chocolat, framboise
Fortimel Energy	200 ml	300	12	Vanille, chocolat, caramel, fraise, banane, fruits tropicaux
Fortimel Energy Multifibres	200 ml	300	12	Vanille, chocolat, fraise, orange
Fresubin Energy Drink	200 ml	300	11,2	Cappucino, fraise, vanille, neutre
Fresubin Energy Drink Fibres	200 ml	300	11,2	Caramel, chocolat, vanille, cerise
Clinutren 1.5	200 ml	300	11,2	Abricot, banane, café, chocolat, fraise-framboise, vanille
Clinutren 1.5 Fibres	200 ml	300	11,4	Pruneau, vanille
<i>Boisson HC/HP sans lactose</i>				
Ensure HP	240 ml	300	19	Caramel, chocolat, fraise, vanille
Resource Energy	200 ml	300	13,6	Abricot, café, chocolat, fruit des bois, vanille
Clinutren HP HP	200 ml	250	15	Caramel, chocolat, fraise, pêche, vanille
Resource 2.0	200 ml	400	18	Abricot, fraise, vanille
Fortimel sans lactose	200 ml	260	20	Vanille, chocolat, moka, caramel, pêche-orange
Délical boisson 1.5 sans lactose	200 ml	300	15	Vanille, chocolat, café, pêche-passion
Protenplus Drink	200 ml	300	20	Vanille, noisette, cappucino, chocolat, fruits des bois, tropic
Renutryl sans lactose	375 ml	600	38	Vanille, chocolat, pêche, fraise

HC : hypercalorique, HP : hyperprotidique ; IC : Isocalorique ; NP : Normoprotidique.

Tableau 114. — Produits de complémentation orale. (suite)

PRODUITS	VOLUME OU POIDS	ÉNERGIE/ UNITÉ (kcal)	PROTÉINE/ UNITÉ (g)	PARFUMS
<i>Boisson HC/HP avec lactose</i>				
Déical boisson 1.5	200 ml	300	15	Vanille, chocolat, café, fruits rouges
Fortimel Extra	200 ml	300	20	Abricot, chocolat, fraise, fruit de la forêt, moka, neutre, vanille
Resource Protein	200 ml	250	18,8	Abricot, café, chocolat, fruits des bois, fraise, vanille
Resource 2.0 Fibre	200 ml	400	18	Abricot, café, fruits des bois, fraise, neutre, vanille
<i>POTAGES</i>				
<i>Potage HC/NP</i>				
Clinutren Soup	200 ml	300	11,2	Crème de légumes, poulet saveur forestière, légumes du soleil
Fortimel Énergie Multifibres	200 ml	300	20	Saveur volaille, tomate
<i>Potage HC/HP</i>				
Resource Soupe	250 ml	300	15	Asperges, carottes, légumes verts
Delical Potage	250 ml	250	18	Légumes variés, pois cassés, carottes, poireaux-pomme de terre
<i>JUS DE FRUITS ET LÉGUMES</i>				
<i>HC sans lactose</i>				
Clinutren Fruit	200 ml	250	8	Orange, pomme, poire, cerise, framboise-cassis
Déical Boisson fruitée	200 ml	250	8,4	Raisin, orange, fruit du verger, mangue-abricot
Enlive Plus	220 ml	330	11	Citron, orange, pamplemousse, pomme
Providextra Drink	200 ml	250	7,5	Cassis, cerise, citron-citron vert, citrus cola, orange-ananas, pomme, tomate
Fortimel Jucy	200 ml	300	8	Cassis, ananas, abricot, pomme-poire, pêche-orange
Providextra avec fibres	200 ml	250	7,5	Tomate
Resource Fruit	200 ml	300	8	Pomme, orange, ananas

HC : hypercalorique, HP : hyperprotidique ; IC : Isocalorique ; NP : Normoprotidique.

Tableau 115. — Produits de complémentation orale spécifiques.

PRODUITS	VOLUME OU POIDS	ÉNERGIE (kcal)	PROTÉINES	INDICATIONS
Cubitan Chocolat Fraise Vanille	200 ml	250	20	Boisson HC/HP avec lactose enrichie en arginine pour la cicatrisation des escarres
Clinutren Repair Café Vanille	200 ml	250	18,5	Boisson HC/HP sans lactose enrichie en arginine et proline pour la cicatrisation des escarres et brûlures
Clinutren Protect Vanille Tropic	450 g	350/75 g	21,8/75 g	Poudre HC/HP utilisé en cancérologie 75 g de poudre +180 ml d'eau
Fortimel Care Cappuccino	200 ml	320	18	Boisson HC/HP sans lactose avec fibres utilisé en cancérologie
Oral Impact Tropic Vanille Café	237 ml	334	18	Boisson IC/HP enrichie en immunonutriments utilisé en cancérologie
Scandishake Vanille Chocolat Fraise	6 × 85 g	437/sachet	4	Poudre HC pour la mucoviscidose sachet de 85 g

Les crèmes de la marque Lactalis existent aussi en 210 g.

HC : hypercalorique, HP : hyperprotidique ; IC : Isocalorique.

NUTRITION ENTÉRALE

La composition des produits doit répondre à une législation bien précise (Arrêté du 20/09/2000). La prise en charge de la nutrition est assurée par un prestataire qui fournit le matériel nécessaire, les produits et le suivi du patient. Le choix du produit tient compte de l'âge du patient, de la nature de l'affection et de l'état nutritionnel. Les produits couvrent les besoins en vitamines, minéraux et oligoéléments. Tous sont sans gluten et, sauf exception (gamme nourrisson), sans lactose (voir tableaux 116 et 117).

1. Choisir une formule polymérique lorsque la fonction digestive est normale. Ce type de produit contient des polymères de glucose (amidon et dextrine maltose), des protéines entières, des triglycérides à chaînes longues et souvent à chaînes moyennes.

2. Pour une affection plus complexe avec atteinte digestive et/ou nutritionnelle, on utilise une formule plus adaptée : élémentaire (avec des oligomères de glucose, des petits peptides et des triglycérides à chaînes moyennes), semi-élémentaire, ou une autre formule plus spécifique.

Tableau 116. — Produits de nutrition entérale.

COMPOSITION	PRODUITS	VALEURS NUTRITIONNELLES
<i>Produits pour nourrissons (< 1 an)</i>		
Polymérique + lactose	Infatrini Nutricia	100 kcal/100 ml Protéines : 10 % de l'AET
<i>Produits pour enfants (jusqu'à 12 ans)</i>		
Polymériques iso-énergétiques	Fresenius original Nutrini (1-6 ans) Réaldiet Pédiatrique Standard NutriniMax (7-12 ans) Sondalis	1 à 1,5 kcal/ml Protéines : 9 % à 13 % de l'AET
Hyperénergétiques polymériques	Frebini Énergie Iso source Nutrini Énergie (1-6 ans) Nutrini Max Énergie (7-12 ans)	
Iso-énergétique semi- élémentaire	Peptamen Junior Nutrini Peptisorb	
<i>Produits pour adultes</i>		
Polymériques hypo-énergétiques normoprotidiques	Nutrison Nutrison Low Energy Sondalis 0.75 Plus	0,5 à 1,5 kcal/ml
Polymériques hypo-énergétiques hyperprotidiques	Fresubin 1200 Complete	
Polymériques iso-énergétiques normoprotidiques	Fresubin Original Isosource Standard Nutrison Standard Sondalis Iso Nova source GI control	
Polymériques hyper-énergétiques normoprotidiques	Isosource énergie Nutrison Énergie Sondalis 1.5 Frésubin Energy	
Polymériques hyperénergétiques hyperprotidiques	Fresubin HP Energy Novasource Mégaréal Realdiet HC HP	
Semi-élémentaires iso-énergétiques normoprotidiques	Novasource Peptide Peptamen Réaldiet Peptide	
Semi-élémentaires iso-énergétiques hyperprotidiques	Peptamen HN	

AET : Apport énergétique total.

Tableau 117. — Produits spécifiques pour nutrition entérale.

PRODUITS	CARACTÉRISTIQUES	UTILISATION
Réaldiet Renal Lactalis Nutrition	Normoprotidique, hyperénergétique limité en électrolytes et phosphore	Néphrologie
Crucial Novartis Nutricia	Semi-élémentaire, hyperénergétique, hyperprotidique enrichi en arginine en acides gras oméga 3 et antioxydant	Cicatrisation difficile, brûlés, escarres, chirurgie lourde, polytraumatisé
Cubison Novartis	Hyperénergétique, hyperprotidique enrichi en arginine, vitamine E et sélénium	Cicatrisation, escarres
Impact Nestlé Nutrition	Iso-énergétique, hyperprotidique enrichi en arginine, acides gras et oméga 3	Chirurgie digestive, cancérologique
Peptisorb Nutricia	Semi-élémentaire normo énergétique normo protidique et hypo lipidique (15 % de l'apport énergétique total) avec triglycérides à chaînes moyennes	Malabsorption, grêle court, fistule digestive, pancréatite, chylothorax, radiothérapie
Survimed OPD Fresenius Kabi	Semi-élémentaire, iso-énergétique, hyperprotidique et hypolipidique avec triglycérides à chaînes moyennes	Malabsorption, grêle court
Modulen IBD Nestlé Nutrition	Enrichi en TGF- β 2 (cytokine ayant une activité anti-inflammatoire) Iso-énergétique et normoprotidique	Maladie de Crohn de l'enfant et de l'adulte

DIÉTÉTIQUE DU DIABÈTE¹

I. DIABÈTE DE TYPE I

L'objectif du traitement est d'éviter les complications graves du diabète de type 1, sans exposer au risque d'hypoglycémies sévères, tout en maintenant ou en améliorant la qualité de vie. Obtenir une insulinothérapie proche de la sécrétion physiologique d'insuline permet d'y parvenir. L'insulinothérapie fonctionnelle est une méthode pédagogique destinée à répondre aux besoins thérapeutiques et psychosociaux de chaque diabétique de type 1 à tout âge de la vie.

Les insulines se distinguent par leurs fonctions respectives (voir p. 216 et Traitement du diabète de type 1, p. 948) :

1. Assurer une imprégnation minimale constante pour couvrir les besoins métaboliques de base : c'est l'insuline retard ou la base de la pompe.
2. Permettre l'assimilation et l'utilisation des nutriments, en particulier des glucides : c'est l'insuline rapide.
3. Respecter les objectifs glycémiques : c'est le correctif thérapeutique par l'insuline rapide.

Aspects diététiques

1. Les besoins de base en insuline sont déterminés sur 24 heures, grâce au jeûne total ou glucidique, composé exclusivement de boissons sans sucre, de salade verte, de viande, de poisson ou de fromage.

1. Article rédigé par A. Grimaldi.

2. Les besoins prandiaux en insuline sont évalués au moment des repas et adaptés individuellement en unités pour 10 g de glucides. Ils varient d'un patient à l'autre, mais correspondent souvent à 2 unités/10 g le matin, 1 unité/10 g le midi, 1,5 unité/10 g le soir.

3. *Cette approche bouleverse les dogmes diététiques traditionnels, et notamment les suivants :*

a) L'obligation de manger des féculents à chaque repas, car ce sont des sucres lents, ne se justifie guère. L'index glycémique d'un aliment ou d'un repas se traduit par la montée de la glycémie et conditionne le besoin en insuline pour « manger ». L'important n'est donc pas la vitesse ou la durée d'assimilation, ce que sous-entend l'appellation de « sucres lents » et de « sucres rapides », mais l'augmentation de la glycémie plus ou moins conséquente en fonction d'un aliment. Celle-ci varie d'un individu à l'autre, d'une situation à l'autre (mode de cuisson, texture des aliments). Tous les aliments à base d'amidon n'ont pas la même action sur la glycémie. Par ailleurs, le sucre (saccharose) fait moins monter la glycémie que le pain ou les pommes de terre. L'index glycémique de certains aliments, peut intervenir dans le calcul de la dose d'insuline rapide à injecter avant les repas en plus s'il est élevé, ou en moins s'il est faible (voir tableau 118).

b) Manger des légumes verts à volonté, sans tenir compte de leur apport en glucides est une erreur. Ils contiennent entre 5 à 10 % de glucides. Une portion de 300 g équivaut à 15 g de glucides, qu'il est nécessaire de comptabiliser.

c) Respecter systématiquement les équivalences de fruits induit aussi des erreurs. Les équivalences ne correspondent pas toujours aux calibres des fruits qui se révèlent aléatoires (barquette, grappe, unité...).

d) Ne plus manger de desserts sucrés est excessif : les pâtisseries, glaces, viennoiseries et autres desserts sucrés peuvent être consommés à condition de comptabiliser leurs glucides dans le calcul de la dose d'insuline rapide. Toutefois, il faut tenir compte de leur apport en graisses, qui participent à la prise de poids. Parfois, la quantité de lipides intervient dans le calcul de la dose d'insuline rapide.

e) Limiter l'alcool uniquement à cause de son effet hypoglycémiant. Il peut avoir aussi un effet hyperglycémiant retardé, 8 à 10 heures après sa consommation. Ce phénomène résulterait de la transformation de l'alcool en triglycérides, à l'origine d'une insulino-résistance. Il s'agit de corriger la glycémie au moment où cet effet est observé.

f) Prendre des collations systématiques n'est pas utile. L'expérience du jeûne montre que la fonction de l'insuline lente est de maintenir la glycémie stable entre les repas. Ainsi, il n'est pas nécessaire de fractionner son alimentation en 3 repas et en 3 collations pour éviter les hypoglycémies, sous réserve d'une dose ajustée de l'insuline rapide aux repas, dont on évalue l'efficacité 3 à 4 heures après son injection.

g) Prendre une collation au coucher quand la glycémie est inférieure à 1,60 g/l n'est pas indispensable. Si les besoins en insuline de base sont correctement évalués, la glycémie du réveil correspond à la glycémie du coucher mesurée 3 à 4 heures après le dîner. Aucune collation n'est indispensable si la glycémie est supérieure à 1 g/l. Au-delà de 1,60 g/l,

un supplément d'insuline rapide peut être conseillé. En deçà de 1 g/l, une collation peut être nécessaire.

h) Lors du resucrage, il n'est pas logique d'associer un sucre dit « rapide » à un sucre dit « lent ». Si une hypoglycémie apparaît entre les repas, il convient de se « resucrer » immédiatement. L'équivalent de 15 à 20 g de glucides augmente en moyenne la glycémie de 0,5 g/l. Un resucrage réussi dépend de la quantité de glucides consommée et de la rapidité de leur absorption. Cette rapidité tient surtout au temps de transit gastrique plus court pour les liquides (jus de fruits, sodas sucrés...) que pour les solides.

i) Ne jamais sauter de repas n'est pas une règle intangible. Certaines circonstances imposent de sauter ou de retarder un repas. L'expérience du jeûne montre que cela est possible. Cependant, sauter régulièrement des repas pour contrôler son poids ou sa glycémie est le plus souvent inefficace. La restriction favorise les troubles du comportement alimentaire.

Tableau 118. — Classification des aliments selon leur index glycémique.

	INDEX GLYCÉMIQUE BAS (< 50)*	INDEX GLYCÉMIQUE MOYEN (50 À 70)*	INDEX GLYCÉMIQUE ÉLEVÉ (> 70)*
PAIN ET FÉCULENTS	Légumes secs Pâtes Igname, patate douce Petits pois Soja Blé Flocons d'avoine Muesli Pain aux céréales	Pomme de terre bouillie Riz Couscous Pain blanc Biscottes Croissant Pizza	Purée de pomme de terre Tapioca Corn flakes Pain complet Pain suédois Baguette Frites, chips
PRODUITS LAITIERS	Lait, yaourt		
LÉGUMES	Légumes verts	Betteraves	Carottes
FRUITS	Pomme, poire Orange, pêche Cerise, raisin	Abricot, banane Melon, ananas Kiwi, mangue	
DESSERTS ET PRODUITS SUCRÉS	Fructose Éclair Chocolat noir ou au lait	Sucre (saccharose) Glace, sorbet	Miel Gaufrettes
BOISSONS	Jus de pomme	Jus d'orange	Sodas

* Index de référence du glucose = 100. L'index glycémique de chaque nutriment exprime la biodisponibilité des glucides qu'il apporte par rapport à celle du glucose. Pour la quantité de glucides contenus dans les aliments, voir tableau 119, p. 442 et Table de composition des aliments, p. 412.

Éducation thérapeutique

Elle est basée sur la connaissance de quatre facteurs :

1. Connaître la composition en glucides des aliments (voir tableau 119).
2. Adapter l'insuline rapide à ses repas (voir tableau 120).

a) L'insulinothérapie « en comptant » : elle s'adresse au patient devenu autonome dans l'évaluation des glucides et de la dose d'insuline rapide. Elle permet une adaptation quotidienne au mode vie. Elle est prise en compte par les adultes et les adolescents qui ont le goût des expériences, du jeu ou du contrôle.

b) L'insulinothérapie « en évaluant les portions » : la dose d'insuline correspondant au repas consiste à une addition des doses par portions. Cette méthode est simple et pratique.

c) L'insulinothérapie « sans compter » : il s'agit de calculer les doses d'insuline rapide pour des repas fixes déterminés avec le patient, quitte à ajouter les quelques unités correspondant à des « extras » ritualisés. Elle est adaptée aux enfants, aux personnes âgées et aux femmes enceintes, qui ont des besoins nutritionnels spécifiques et stables.

3. *Comprendre l'étiquetage nutritionnel des produits alimentaires.* Le législateur a souhaité distinguer deux types de glucides, qui sont spécifiés sur les étiquettes des produits alimentaires :

a) les glucides complexes, comme l'amidon contenu dans le pain et les féculents ;

b) les glucides simples contenus dans les fruits et en moindre mesure les légumes verts (fructose), le lait et les laitages (lactose), le sucre en poudre ou en morceau (saccharose), les pâtisseries, glaces, viennoiseries et autres desserts sucrés, les boissons sucrées, les polyols. Aujourd'hui, les glucides simples sont mentionnés sous le terme « sucres » sur l'étiquetage alimentaire. L'appellation « sucre » est réservée au saccharose.

Attention ! Un produit sans sucres n'est pas un produit forcément sans glucides. En effet, il existe des « faux sucres » : les édulcorants intenses (acésulfame potassium, aspartame, cyclamate, saccharine, sucralose) n'ont pas de valeur glucidique ; les polyols (sorbitol, glycérol, isomalt, maltitol, lactitol, xylitol, érythritol) et le fructose sont considérés comme des édulcorants nutritifs et de pouvoir sucrant inférieur ou égal au saccharose.

L'emploi de substituts du sucre n'engendre pas forcément un allègement en glucides.

4. *Savoir se resucrer* (voir tableau 121). Les conseils de resucrage s'appuient sur quelques notions pratiques :

a) ce qui est liquide passe plus vite ;

b) ce qui est hydraté s'avale mieux en cas de bouche sèche ;

c) ce qui se présente en conditionnement individuel de 15 à 20 g de glucides, non périssable, se conserve et se transporte mieux ;

d) ce qui s'ouvre facilement est mieux en cas de tremblement.

Tableau 119. — Composition en glucides des aliments.

GROUPES D'ALIMENTS	ALIMENTS	POURCENTAGE DE GLUCIDES
LAIT ET PRODUITS LAITIERS	Fromage	0
	Lait, yaourt, fromage blanc, petits suisses naturels	5
	Lait aromatisé	10
	Yaourt, fromage blanc, petits suisses aux fruits ou aromatisés	15 à 20
	Gélatifié, crème dessert	20
	Yaourt à l'aspartame	5
	Lait en poudre	50
	Lait concentré non sucré	10
	Lait concentré sucré	55
VIANDES ET ÉQUIVALENTS	Toutes les viandes, les poissons, les œufs, les abats et les charcuteries	0
PAIN ET FÉCULENTS	Pain blanc, viennois, de seigle, azyne, de mie, complet, au son	45 à 55
	Biscottes, pain grillé, pain suédois, Cracottes, Wasa	75 à 80
	Farine de blé, de seigle, Maïzena, rizine, tapioca	70 à 75
	Pâtes, riz, semoule, maïs (crus)	75 à 80
	Pâtes, riz, semoule (cuits)	20
	Pomme de terre	20
	Frites	40
	Pommes sautées	30
	Chips	50
	Flocons de pomme de terre, fécule	80
	Purée	10 à 15
	Légumes secs (crus)	55 à 60
	Légumes secs (cuits)	20
	Lasagne, ravioli, cannelloni, gnocchi, paella	10 à 15
	Couscous, cassoulet, gratin dauphinois, quenelle, taboulé, tarte à l'oignon, aux champignons, au fromage, quiche, croque monsieur	15 à 20
	Pizza	30
	Flocons d'avoine, muesli, barre céréalière	65 à 70
	Corn flakes	80
	Riz soufflé, pop-corn	90
	Croissant, brioche, pain au lait, gaufre	40 à 50
	Pâte à choux, éclair	15 à 20
	Crêpe, beignet, pâte feuilletée, tartes aux fruits	30 à 35
	Pâte brisée, biscuit à la cuiller, génoise, quatre-quarts	40 à 45
	Pudding, macaron, pâte sablée, cake	50 à 55
	Madeleine, pain d'épice, boudoir, meringue, palmier, sablé, petits beures	60 à 70
	Biscuits apéritifs	65
LÉGUMES VERTS	Asperge, aubergine, batavia, bettes, brocoli, céleri feuille, champignon, chou, chou de Bruxelles, chou fleur, chou blanc, chou rouge, choucroute, concombre, courgettes, cresson, endives, épinards, haricots verts, haricots beurre, laitue, radis rose, scarole, tomate	2 à 5
	Betteraves, céleri-rave, citrouille, cœur de palmier, fenouil, soja, mâche, navet, poireau, poivron	5 à 10
	Ail, artichaut, carottes, échalote, oignon, petits pois, radis noir, salsifis, jardinière	10 à 15

Tableau 119. — Composition en glucides des aliments. (suite)

GROUPES D'ALIMENTS	ALIMENTS	POURCENTAGE DE GLUCIDES
FRUITS	Citron, coing, fraise, framboise, groseille, mandarine, melon, pamplemousse, pastèque, rhubarbe	5 à 10
	Abricot, ananas, brugnon, cassis, grenade, kiwi, mangue, mirabelle, mûre, myrtille, orange, papaye, pêche, poire, pomme, prune	10 à 15
	Banane, cerise, figue, litchi, raisin, reine-claude	15 à 20
	Fruits gras : amande, avocat, cacahuète, noisette, noix, noix de cajou, noix du Brésil, pistache	5 à 20
	Fruits au sirop, compote du commerce	20 à 25
	Fruits amylacés : marron, châtaigne	40
	Fruits secs : pruneau, datte, raisin sec, figue sèche, abricot sec	65 à 70
MATIÈRES GRASSES	Toutes les huiles, les margarines, le beurre, la crème fraîche, la Végétaline, la vinaigrette, le suif, le saindoux, la graisse d'oie et de canard	0
PRODUITS SUCRÉS	Sucre blanc, de canne, roux, cassonade	100
	Nougat, caramel	80
	Miel	75
	Gelée, confiture	65 à 70
	Crème de marrons, pâte d'amande	60 à 65
	Pâte de fruit	55
	Cacao sec en poudre, chocolat en poudre	40 à 45
	Barre chocolatée biscuitée	25 à 30
	Barre chocolatée enrobée	60 à 65
	Chocolat noir	40
	Chocolat à croquer, au lait, aux noisettes, blanc	50 à 60
	Glaces, sorbets, œufs à la neige	25 à 30
	Mousse au chocolat	35 à 40
	Riz au lait, semoule au lait	25
	Bonbons	95
	Poudre de fructose	100

Tableau 119. — Composition en glucides des aliments. (suite)

GROUPES D'ALIMENTS	ALIMENTS	POURCENTAGE DE GLUCIDES
BOISSONS	Potage de légumes, jus de légumes	5
	Jus de fruits, jus de fruit sans sucre ajouté	10 à 15
	Soda, limonade, Coca cola	10 à 15
	Sodas light, Coca cola light	0
	Sirop	70
	Apéritif anisé, bière, cidre	5
	Liqueur, vins cuits, vins blancs moelleux	10 à 15
	Vin rouge, rosé, blanc sec	0
	Whisky, vodka, gin, rhum	0
	Thé, café, tisane	0
	Eaux minérales, eaux gazeuses nature	0
	Eaux minérales aromatisées	0 à 10

Tableau 120. — Exemple de calcul de dose d'insuline rapide en fonction d'exemples de repas.

REPAS TRADITIONNEL	GLUCIDES	REPAS SANS PAIN ET SANS FÉCULENT	GLUCIDES	REPAS AVEC UNE PÂTISSERIE	GLUCIDES
Carottes râpées vinaigrette	10	Betteraves vinaigrette	10	Salade vinaigrette	10
Filet de poisson	0	Jambon	0	Omelette	0
Pommes vapeur (200 g)	40	Haricots verts (300 g)	15	Riz au beurre (250 g)	50
Yaourt aux fruits	20	Yaourt nature	5	Comté	0
Pomme	20	Banane	20	Gâteau au chocolat (100 g)	40
Pain (60 g)	30			Pain (60 g)	30
TOTAL GLUCIDES	120 g	TOTAL GLUCIDES	50 g	TOTAL GLUCIDES	120 g
Si 1 unité/10 g de glucides Glycémie = 1 g/l	12 unités	5 unités		12 unités + 1 à 4 unités pour le gras (60 g de lipides)	

Tableau 121. — Exemples pratiques de resucrage.

ALIMENT DE RESUCRAGE	CONTENU EN GLUCIDES
2 sachets de sucre vanillé (2 × 8 g)	15 g
2 dosettes de sirop de fruits (2 × 7 g)	15 g
Un sachet individuel de confiture (25 g)	20 g
Une « gourde » de compote (100 g)	20 g
Une briquette de jus de fruit avec bouchon (20 cl)	20 g
Une barre de céréales	20 g
Un sachet individuel de gâteaux secs (30 g)	20 g
Une barre chocolatée (30 g)	20 g
Une barre chocolatée (50 g)	30 g
Un soda en cannette (33 cl)	35 g
Mini-bonbons en sachet individuel (30 g)	30 g
Tube de lait concentré sucré	Selon la taille

II. DIABÈTE DE TYPE II

Le régime du diabète de type 2 est basé sur la restriction énergétique (voir p. 454). Voir Traitement du diabète de type 2, p. 950.

DIÉTÉTIQUE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT

I. INSUFFISANCE RÉNALE AVANCÉE

Apport hydrique

Le pouvoir de concentration du rein est souvent diminué et l'apport hydrique doit être large et réglé par la soif. Lorsque la clairance de la créatinine est aux environs de 10-15 ml/min/1,73 m², il y a en général une atteinte du pouvoir de dilution et l'apport hydrique correspond :

a) chez l'adulte : à la diurèse de la veille plus 500 ml de boisson (il n'est pas tenu compte ici de l'eau de composition des aliments qui est évaluée aux environs de 1 200 ml pour 24 heures) ;

b) chez l'enfant : on prescrit un apport d'eau total correspondant aux pertes de la veille (sous forme de diurèse, vomissements, selles) plus les pertes insensibles évaluées à 20-30 ml/kg/j. Cet apport est total et comprend l'eau de boisson et l'eau alimentaire (cette dernière constitue 70 à 80 % de la nourriture du petit enfant).

Apport de sodium

L'apport de sodium est normal s'il n'y a pas d'œdème, pas d'hypertension artérielle, pas d'hypernatrémie ni d'oligurie. Il est restreint dans le cas contraire souvent de 0,3 à 1 mmol/kg (voir Régime restreint en sodium, p. 450).

Apport de potassium

Il est restreint étant donné les dangers induits par l'hyperkaliémie.

1. D'abord modérément si la clairance de la créatine est inférieure à 20 ml/min/1,73 m² : en supprimant les aliments contenant de 12 à 44 mmol (600 à 700 mg) de potassium pour 100 g : le cacao, le chocolat, la banane, les fruits secs et oléagineux, les légumes secs, l'avocat ; on supprime aussi la châtaigne, le marron et les sels de remplacement. Les

produits diététiques appauvris en sodium doivent être consommés avec modération car le chlorure de sodium y est souvent remplacé par du chlorure de potassium.

2. Puis, lorsque la clairance de la créatine est inférieure à 10 ml/min/1,73 m², de manière plus importante en faisant perdre aux végétaux du potassium par cuisson à grande eau, en limitant la consommation de pommes de terre, de légumes verts et de fruits. Les quantités sont allouées sous forme de parts (1 part = 1 mmol), ce qui permet beaucoup de variétés dans le choix et l'adaptation au milieu familial (voir tableau 122).

Ce type de régime contient environ 50 mmol/j de potassium pour un adulte ou un grand enfant et 20 à 40 mmol pour un petit enfant.

Les restrictions alimentaires sont souvent associées, au moment des repas, à des prises de résines échangeuses de l'ion K⁺.

Apport énergétique

L'apport énergétique est maximal pour limiter le catabolisme protéique qui augmente l'accumulation des déchets azotés. Il est surtout limité par l'anorexie. On essaie d'atteindre :

- a) chez l'adulte : 145-165 kJ (35-40 kcal)/kg de poids idéal et par jour ;
- b) chez l'enfant : on cherche à donner les apports conseillés selon l'âge statural. Ils sont atteints entre 0 et 3 ans. Par la suite, on arrive à faire consommer 70 à 90 % de ces apports recommandés.

L'énergie se répartit de la manière suivante : 7 à 11 % pour les protéides, 50 à 55 % pour les glucides et 35 à 40 % pour les lipides. Ces derniers devant comporter des acides gras mono- et poly-insaturés en raison des perturbations lipidiques sanguines fréquentes.

Apport protéique

L'apport protéique est diminué au fur et à mesure que s'abaisse le taux de filtration glomérulaire afin de limiter les désordres métaboliques liés à l'insuffisance rénale.

1. Chez l'adulte, lorsque la clairance est abaissée à 30 ml/min/1,73 m², on fixe la ration à 1 g de protide/kg de poids idéal ; on ne la diminue pas en dessous de 0,8 g/kg en raison des risques de malnutrition d'autant plus fréquents que le sujet est âgé.

2. Chez l'enfant, l'apport protéique est fonction du niveau de la filtration et du développement statural : on donne 150 à 170 % des besoins minimums (voir tableau 123) en fonction de l'âge statural et non chronologique. Idéalement les protéines d'origine animale représentent 70 % des protéines totales chez l'adulte et le grand enfant, et 90 à 100 % des protéines totales chez le petit enfant. Les protéines de valeur biologique élevée (VB), c'est-à-dire renfermant des acides aminés essentiels dans une proportion adaptée aux besoins de l'homme et produisant le minimum de déchets azotés, sont celles de l'œuf entier (VB = 96), du lait de vache (VB = 90), de la viande ou du poisson (VB = 76) ; la diminution de la proportion de protéines végétales peut se faire grâce à des produits alimentaires spéciaux.

Tableau 122. — Équivalences en potassium (1 part apporte 1 mmol de K).

	1 PART EN g
<i>FRUITS CRUS</i>	
Rhubarbe, abricot, groseilles, ananas, cerises, prunes, fruits de la passion, longane, brugnon	15
Pêches, raisin, groseilles à maquereau, orange, pamplemousse, citron, framboises, nèfles, mûres, mangues	20
Mandarines, fraises, litchi	25
Poires, sapotille, goyaves	30
Pommes, tangerines	35
Myrtilles	50
<i>FRUITS CUIITS (JETER LE JUS)</i>	
Ananas en boîte, prunes	35
Cerises	55
Abricots	65
Poires	85
Pêches jaunes	40
Compote de pommes	40
<i>LÉGUMES CRUS OU CUIITS SANS EAU</i>	
Avocat	6
Champignons, salades, céleri-rave	10
Fenouil	8
Radis, chou-fleur, tomates, carottes, céleri en branches, chicorée, melon, aubergine	15
Poivrons, oignons blancs	20
Concombre, cornichons	25
Oignons jeunes crus	35
<i>LÉGUMES CUIITS À GRANDE EAU</i>	
Fonds d'artichauts, champignons, navets, betteraves, épinards, blettes, cardes, courgettes, courges, citrouille, salade, oseille	15
Fenouil	13
Petits pois sans jus, salsifis, céleri en branches	25
Poireaux, chou-fleur, asperges, tomates, choux verts	30
Haricots verts, carottes, aubergines, endives, chicorée cuite	35
<i>DIVERS</i>	
Purée en flocons Mousseline Nestlé	5
Tomato ketchup sans sel Bornibus	10
Pastèque	50

Tableau 123. — Portions correspondant à 5 g de protéines.

PROTIDES ANIMAUX		PROTIDES VÉGÉTAUX	
Lait entier *	150 g	Pain *	70 g
Yaourt*	1 pot de 125 g	Biscottes**	5
Petits suisses*	2	Croissant**	1 moyen
Fromage blanc*	50 g	Pomme de terre	250 g
Œuf	50-55 g	Pâtes crues	50 g
Viande, volaille	25 g	Riz cru	70 g
Poisson	25 g	Semoule	40 g
Jambon**	20 g	Farine	50 g
Huîtres**	4	Biscuits secs**moyenne	50 g
Crème de gruyère**	2	Boudoirs	12
Petit fromage gras type Kiri**	3 × 20 g	Chamonix orange	10
Fromage** à pâte cuite	20 g	Céréales de petit-déjeuner**	50 à 100 g

* Contient du Ca. ** Contient ou peut contenir du NaCl.

Apport de calcium

L'apport de calcium provenant des aliments est aux environs de 300 à 600 mg par jour. Il doit être complété par 500 à 1 000 mg de calcium élément ; il est souvent nécessaire d'y ajouter un métabolite actif de la vitamine D.

Apport de phosphore

L'apport de phosphore dépend de la consommation de protéines animales et de céréales. Un régime dont l'apport de protéines est adapté à la clairance de la créatinine ($20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) contient 800 mg à 1 000 mg de phosphore pour l'adulte et le grand enfant et de 400 à 600 mg de phosphore pour l'enfant plus jeune. Ces apports sont souvent insuffisamment restreints pour normaliser la phosphorémie et doivent être accompagnés d'un chélateur intestinal de phosphore (carbonate de calcium à prendre avec le repas...).

Apport de vitamines

Lorsque le régime devient très réduit en protéines et en végétaux, on prescrit des polyvitamines à l'exception de la vitamine A ou de la provitamine A et de la vitamine D. C'est sous sa forme activée que la vitamine D doit toujours être prescrite.

II. HÉMODIALYSE

Les principes généraux de la diététique de l'insuffisance rénale terminale demeurent, en particulier la restriction hydrique et potassique (voir précédemment). Les apports de sodium chez l'adulte sont aux environs de 34 mmol/jour ; chez l'enfant, ils sont souvent inférieurs à 1 mmol/kg/jour.

1. Chez l'adulte, les quantités de protéines préconisées sont de 1 g à 1,2 g à 1,4 g par/kg de poids idéal. Le danger le plus grand pour le sujet âgé est le risque de dénutrition lors de la mise en dialyse. C'est la raison pour laquelle une évaluation de la consommation alimentaire doit être faite régulièrement afin de s'assurer que la modification des habitudes alimentaires n'est pas la cause d'une sous-alimentation, en particulier protéique.

2. Chez l'enfant, les apports de protéines dépendent du développement statural. Ils se situent autour de 150 % des apports minimums recommandés. Les troubles du métabolisme phosphocalcique ne sont pas entièrement corrigés par l'alimentation, la prescription de médicaments est nécessaire.

III. DIALYSE PÉRITONÉALE

Si le péritoine est perméable et que la dialyse péritonéale quotidienne nocturne se passe bien, le régime est proche d'une alimentation normale salée. Il arrive parfois qu'un supplément de sodium soit nécessaire. L'apport en protéines doit être augmenté du fait de perte de protéines dans le dialysat :

- a) pour les adultes : 1,5 g/kg de poids idéal ;
- b) pour les enfants, il faut ajouter à la ration (150 % du besoin minimum recommandé) la quantité de protéine perdue dans le dialysat.

Les apports de potassium sont ceux d'une alimentation dont on a exclu tous les aliments les plus riches en potassium (qui contiennent de 12 à 44 mmol de K/100 g d'aliments, voir tableau 122). L'apport en eau est normal et guidé par la sensation de soif, sauf en cas d'hypoprotidémie. Le glucose absorbé par le péritoine durant la dialyse peut être responsable d'une hyperglycémie et/ou d'une hypertriglycémie. Il est dans ce cas nécessaire de limiter les apports de saccharose et de contrôler l'apport global de glucides de l'alimentation.

IV. TRANSPLANTATION

Le régime du transplanté rénal dépend de l'importance de la corticothérapie. Il est restreint en sodium et l'apport énergétique, en particulier l'apport glucidique doit être contrôlé en fonction de la prise de poids. La corticothérapie au long cours entraîne des perturbations lipidiques, c'est pourquoi il est préférable de privilégier l'utilisation des huiles et margarines riches en acides gras mono- et poly-insaturés. Les apports en eau, potassium et protéines sont ceux d'une alimentation normale équilibrée si la fonction rénale est proche de la normale.

RÉGIME LIMITÉ EN SODIUM

On peut considérer trois niveaux d'apport en sodium dans l'alimentation.

1. L'apport dit normal correspond à des quantités habituellement consommées en France. Il se situe chez l'adulte aux environs de 100 à 200 mmol/jour, chez le petit enfant vers 3 à 4 mmol/kg, chez le nourrisson vers 1 à 2 mmol/kg/j.

2. Un apport très légèrement diminué correspond à la seule suppression du sel ajouté dans la préparation des aliments ou à table. Aucun chiffre précis ne peut être avancé car il peut encore être consommé des aliments riches en sodium : charcuterie, conserves, fromages.

3. Le régime pauvre en sodium ou hyposodé qui apporte moins de 10 mmol/j (soit 230 mg/j) aux enfants de moins de 20 kg, de 10 à 15 mmol/j aux enfants de plus de 20 kg et de 10 à 20 mmol/j aux adultes.

Les produits de régime destinés aux régimes hyposodés sont soumis à une législation qui impose aux produits portant la mention « à teneur en sodium réduite ou très réduite » de ne pas apporter plus de 120 mg (5 mmol) de sodium pour 100 g d'aliments. Il est important de noter que les sels de remplacements vendus en pharmacie (sels Bouillet, Xsel) sont composés pour la moitié, voire les trois quarts, de chlorure de potassium dont l'usage peut être dangereux en cas d'insuffisance rénale ou d'utilisation de certains diurétiques.

(1 g de NaCl = 17 mmol Na = 400 mg Na.)

Indications

Hypertension artérielle, syndrome néphrotique, œdèmes, oligurie, traitement par corticoïdes.

Contre-indications

Insuffisance surrénale (maladie d'Addison), néphropathies interstitielles avec perte obligatoire de sel.

Modalités

Apports admissibles : 30-50 mmol/j; 10 à 40 mmol/j chez l'enfant.

1. Ce régime dérive du régime normal, mais il n'y a pas de sel ajouté à la cuisson ou à la table. Il ne comporte pas de produit avec ajout de sel, ni aucun sel de sodium (levure...).

2. Tous les laits sont permis ; le lait ne peut être remplacé que par des yaourts et des fromages blancs non salés. Les fromages cuits ou fermentés sont interdits. Les fromages sans sels autorisés doivent répondre aux exigences de la législation des produits hyposodés.

3. La viande peut être remplacée par des œufs ou du poisson, mais sont interdits les viandes, les poissons et les légumes en petits pots ainsi que le jambon, les mollusques et les crustacés. Les viandes et poissons en conserve ou séchés sont interdits.

4. Le pain et les biscottes ordinaires sont remplacés par des biscottes ou du pain sans sel.

5. Les légumes en conserves et les plats cuisinés sont interdits. Les légumes en petits pots sont remplacés par des purées de légumes frais, ou congelés ou en conserves conformes à la législation des produits pauvres en Na.

6. Les eaux minérales bicarbonatées sodiques sont interdites (Vichy, Badoit, Pougues...).

7. Il n'y a pas d'interdit portant sur les fruits et les conserves de fruits spéciales pour bébés, les jus de fruits, les farines, les pâtes alimentaires diverses, le riz, le tapioca, la confiture, le miel, le sucre, l'huile et le beurre doux, les limonades et les sodas.

8. En pédiatrie, les farines infantiles doivent contenir moins de 10 mg de Na pour 100 g, c'est pourquoi les farines aux légumes sont à exclure.

Conseils culinaires

Pour améliorer le goût des mets, il est conseillé d'utiliser à bon escient toutes les épices et les aromates : moutarde et sauces tomate « sans sel », herbes, légumes, vinaigre, citron, huiles parfumées et caramel.

DIÉTÉTIQUE DU SUJET ÂGÉ DÉNUTRI

La dénutrition peut être définie par une perte de poids récente de l'ordre de 5 % sur les 2 derniers mois ou en se basant sur l'indice de masse corporelle (voir p. 960) inférieur à 18 chez l'homme et à 17 chez la femme.

Les conseils concernant l'alimentation de la personne âgée sont à adapter selon qu'elle peut ou non bénéficier d'une aide pour faire ses courses ou la cuisine et bien sûr de son degré d'autonomie. Proposer 4 à 5 repas ou collations de petits volumes dans la journée, ceci d'autant plus s'il s'agit d'une personne fatiguée et ayant peu d'appétit. La diminution, fréquente avec l'âge, de la sensibilité gustative incite à utiliser largement les épices et les aromates. La personne âgée ne consomme plus ou peu de lait : veiller à ce que l'enrichissement de son alimentation par du lait ou des produits riches en lactose ne provoque pas de diarrhée. D'une manière générale, il existe chez le sujet âgé une défiance vis-à-vis des propositions de produits hypercaloriques ou hyperprotidiques prêts à l'emploi. L'idéal est de conserver le plus longtemps possible une cuisine traditionnelle et, si cela s'avère nécessaire, d'y incorporer de façon discrète les enrichissements nécessaires et, en dernier recours, de faire appel à des produits prêts à l'emploi. Il reste que le meilleur stimulant de l'appétit est le plaisir partagé d'un repas pris avec d'autres.

Apport protidique

Le besoin en protéides est de 1 g/kg de poids chez un sujet normal (c'est-à-dire pour un indice de masse corporelle d'environ 22). En cas de dénutrition, cet apport doit être majoré et l'apport énergétique augmenté simultanément.

Les défauts de mastication entraînent une diminution de la consommation de viande. On peut conseiller des plats à base de poisson et/ou contenant de l'œuf et/ou des produits laitiers : béchamel, sauce Mornay, gratins, salades composées contenant des cubes de fromages, des lamelles de poulet ou de jambon, purée enrichie d'un œuf parsemée de fromage râpé.

Les produits laitiers, s'ils sont bien tolérés, peuvent aussi être inclus dans des préparations sucrées, en dessert : île flottante, œufs au lait, far breton, clafoutis, gâteau de semoule maison, pain perdu.

Il est possible d'inclure de la caséine à goût vanillé ou neutre en poudre ou liquide qui ne contient pas de lactose dans un certain nombre de préparations sucrées : flans, soufflés. D'autres poudres sont à goût neutre ; elles peuvent être mélangées à des préparations salées : potages, purées, pains de viandes, de poissons ou de légumes.

Il existe des préparations en crèmes ou liquides prêtes à l'emploi à acheter en pharmacie (voir tableau 114, p. 433) : crèmes desserts avec ou sans lactose ; boissons en briquettes de 200 ml sucrées avec ou sans lactose ; potages en briquettes.

Si la personne âgée éprouve un dégoût du lait, il existe des boissons aromatisées aux fruits hyperprotidiques et hypercaloriques en brique de 200 ml : voir tableau 114, p. 433.

Enfin, des préparations hyperprotidiques et hypercaloriques mixées salées déshydratées d'utilisation simple peuvent fournir un appoint protido-énergétique intéressant.

Apport énergétique

Les besoins énergétiques dépendent en grande partie de l'activité physique. On peut néanmoins s'appuyer sur les recommandations du CNRS-CNERNA (voir Apports nutritionnels conseillés, p. 406). Ces besoins augmentent en période d'infection ou en période de renutrition. Il est bon de garder environ 50 % de l'apport énergétique total (AET) sous forme de glucides si possible sous forme d'amidon, les mono- et disaccharides ne devant fournir que 20 % de l'AET.

Lorsque la prise alimentaire est limitée à un petit volume, il est nécessaire d'utiliser des produits à forte densité énergétique. On peut enrichir purées, crèmes, compotes et tous les liquides en malto-dextrines qui ont un pouvoir sucrant 2 fois moins grand que celui du sucre, en remarquant qu'une cuillère à café de malto-dextrines ne pèse que 2 g et ne fournit donc que 8 kcal. Donc pour que leur utilisation soit efficace, il faut en faire peser une quantité globale quotidienne qu'il sera nécessaire d'inclure dans les préparations au cours de la journée.

Les matières grasses fournissent un apport énergétique important, on conseille d'ajouter un peu d'huile d'olive ou de mélange d'huiles riches en acides gras mono- et poly-insaturés et/ou de beurre ou de crème fraîche à toute préparation salée ou sucrée.

La plupart des produits industriels cités plus haut conviennent à un enrichissement énergétique.

Apports en fibres

Pour lutter contre une constipation fréquente, fruits et légumes sont conseillés, mais on peut aussi proposer de consommer du pain complet ou au son qui ne demande pas de préparation particulière.

Dans tous les cas, la consommation de fibres est fonction de la tolérance digestive.

Apport hydrique

Une des causes de la constipation fréquente de la personne âgée est un défaut d'hydratation. Les besoins se situent autour de 30 ml/kg de poids. L'alimentation apporte environ 800 à 1 000 ml que les boissons doivent compléter. On propose à heures régulières du thé, des infusions voire du café, du jus de fruits, et du lait plus ou moins aromatisé.

S'il existe des troubles de la déglutition, les liquides présentés peuvent être épaissis à l'aide d'amidon instantané (type Magic Mix). À défaut, il est toujours possible d'épaissir un liquide avec de l'amidon de maïs (Maizena) en solution à 2 ou 3 % par ébullition courte. Des préparations prêtes à être consommées à base d'eau aromatisée et épaissie peuvent s'acheter en pharmacie.

Apports vitaminiques

Chez le sujet âgé, on observe fréquemment des carences ou des sub-carences en vitamines B1, B6, acide folique, C, A et E, carotène.

Il faut encourager la consommation de viande, poisson, œufs, produits laitiers, beurre, légumes frais et fruits frais, en particulier d'agrumes qui peuvent être consommés entiers ou en jus frais, afin d'assurer une meilleure couverture des apports recommandés.

Apport en calcium et en autres minéraux

Il apparaît important à l'âge où le squelette se fragilise d'assurer les apports recommandés en calcium qui s'élèvent à 1 200 mg par jour. Les produits laitiers sont la principale source de calcium de l'alimentation. Les fromages à pâte cuite (gruyère, comté...) sont les plus riches (~1 000 mg/100 g) et présentent l'avantage de ne pas contenir de lactose qui n'est pas toujours bien toléré chez le sujet âgé dénutri. Les yaourts peuvent fournir un apport appréciable (~200 mg/pot de 125 g).

Les eaux embouteillées riches en calcium peuvent faire un appoint : Hépar Contrexéville, Vittel, Badoit, San Pellegrino, Courmayeur. Les eaux embouteillées riches en magnésium ont un effet laxatif : Hépar, Badoit.

Pour augmenter la ration alimentaire en magnésium, on peut encourager la consommation des fruits secs et oléagineux. Le zinc est plus largement retrouvé dans les viandes, les poissons, les légumes secs, les pâtes et le pain surtout complet.

RÉGIME DES HYPERLIPOPROTÉINÉMIES

I. RÉGIME DE L'HYPERCHOLÉSTÉROLÉMIE

Le régime est destiné à diminuer le taux de cholestérol sanguin. Une restriction énergétique est utile pour obtenir un amaigrissement.

1. Limiter à la fois l'apport de cholestérol exogène à 300 mg/jour et la part de lipides de l'alimentation à 30 % de l'apport énergétique total, tout en favorisant l'apport d'acides gras poly- et mono-insaturés.

2. Assaisonner des aliments préférentiellement avec des huiles contenant des acides gras essentiels comme l'acide linoléique (oméga-6) et l'acide alpha-linolénique (oméga-3). Ces acides gras sont des précurseurs d'acides gras à plus longues chaînes comme l'acide éicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA) qui ont un rôle bénéfique dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Afin de renforcer ces effets, il est conseillé de consommer des poissons gras riches en DHA et en EPA 2 à 3 fois par semaine.

3. Les fibres alimentaires ont un effet de chélateur vis-à-vis du cholestérol alimentaire et leur rôle, par ailleurs bénéfique, n'est plus discuté. Il est nécessaire d'encourager leur consommation sous forme de fruits, de légumes et de pain plus ou moins complet ou de céréales enrichies en fibres.

4. Suppression des aliments les plus riches en cholestérol : cerveau, rognon.

5. Limitation des aliments riches en acides gras saturés et/ou en cholestérol : crème fraîche, beurre, lait entier, yaourt et laitages au lait

entier, crème dessert au lait entier, glaces, fromages à plus de 45 % de matières grasses, saindoux, Végétaline, canard, oie, peau des volailles, charcuterie (sauf le jambon), jaune d'œuf, tous les plats cuisinés et les sauces toutes prêtes du commerce, pâtisserie et viennoiseries, sauces, fritures, panures et ragoût.

6. Choix des autres aliments :

a) lait écrémé, yaourt nature ou aromatisé, fromage à 20 ou 0 % de matières grasses ;

b) parties maigres des viandes de bœuf, veau, mouton, porc, cheval, poulet ; tous les poissons, avec une fréquence de consommation de 2 fois par semaine ;

c) tous les légumes verts ou secs, tous les fruits, pommes de terre, pâtes, semoule ou riz ;

d) sucre, confiture, bonbons, sorbets et chocolat avec modération ;

e) corps gras : préférentiellement huile d'olive et de colza, puis huile de soja, de maïs, de tournesol ou un mélange de ces huiles, puis margarine pauvre en acides gras « trans » (Primevère, Olivio...) pour remplacer le beurre.

II. RÉGIME DE L'HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE

Bien souvent associée à l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycémie est fortement dépendante de la consommation de saccharose, de fructose et/ou d'alcool.

1. Lorsqu'il y a surpoids, une réduction pondérale est nécessaire et parfois suffisante pour normaliser le taux de triglycérides sanguins.

2. En outre doivent être diminués le sucre, les produits sucrés, les jus de fruits. La consommation de fruits doit être limitée à 2 par jour (environ 2 fruits moyens, soit 250 à 300 g/jour).

3. Il est souhaitable de limiter la consommation d'alcool à 1 verre de vin par jour.

RÉGIME DE RESTRICTION ÉNERGÉTIQUE

Ce type de régime vise une perte de poids chez l'adulte. Chez l'enfant, on tente d'obtenir une stabilisation du poids en surveillant la croissance staturale. Dans les deux cas, le régime de restriction énergétique passe souvent par une régularisation de la prise alimentaire, tant dans le rythme des repas que dans la quantité et la qualité des aliments. Le régime vise à l'acquisition de notions d'équilibre alimentaire au long terme.

Il est vain de vouloir faire appliquer un tel régime sans avoir pris le temps de connaître les rythmes et les habitudes alimentaires du patient. Après une première évaluation des déséquilibres observés, il est nécessaire d'établir avec le patient, quel que soit son âge, une sorte d'accord au terme duquel il accepte de tenter de modifier son comportement alimentaire. Une évaluation de la prise alimentaire et des difficultés rencontrées, surmontées ou non, doit être faite régulièrement si possible par un diététicien.

D'une manière générale, l'exercice physique doit être encouragé afin de conserver la masse musculaire.

L'idéal est une prise en charge globale du sujet obèse par une équipe pluridisciplinaire qui regroupe : médecins, diététiciens, kinésithérapeutes et psychologues.

Conseils généraux

1. Le régime doit être adapté, c'est-à-dire préciser les aliments qu'il faut consommer au cours de la journée, voire de la semaine, être per-

sonnalisé en tenant compte des goûts et des habitudes alimentaires. Le taux calorique du régime ne doit pas être inférieur de plus de 20 à 30 % du niveau énergétique de l'alimentation spontanée et tenir compte du projet thérapeutique :

a) L'apport protéique doit apporter au moins 1 g/kg de protéines soit 10 à 15 % des apports énergétiques totaux (AET). Si par dégoût du lait et des fromages, la ration protéique est exclusivement sous forme de poisson ou de viande, il faut supplémenter avec 500 mg/j de calcium.

b) L'apport glucidique est de 50 à 55 % des AET (dont 10 % des AET pour les glucides simples et le restant sous forme de glucides complexes).

c) L'apport lipidique est de 30 à 35 % des AET en limitant les graisses saturées animales et en privilégiant les matières grasses végétales.

2. Sont permis la viande maigre, le poisson, les œufs, les produits laitiers à 25 % ou à 0 % de matière grasse, les légumes verts (frais, surgelés ou en conserve). Les modes de cuisson proposés sont au court-bouillon, en grillade, poché ou en papillote ou au micro-onde sans matière grasse.

3. Sont permis en quantités contrôlées les fromages, les pommes de terre, les pâtes, la semoule, le riz, le pain, les biscottes, les fruits frais ou cuits sans sucre, le beurre, les huiles, la crème fraîche, la margarine, le lard.

4. Sont interdits la charcuterie à l'exception du jambon maigre, le sucre et les produits sucrés, l'alcool, tous les modes de cuisson qui augmentent l'apport lipidique : les fritures, les panures, préparations en sauces ou en goût.

Exemples

1. Régime apportant 1 600 kcal

L'énergie est apportée par 19 % de protides, 31 % lipides, 50 % de glucides. Matière grasse pour la journée : 2 cuillères à soupe d'huile d'olive, de colza ou de mélange d'huiles.

a) Petit-déjeuner : 1 verre de lait écrémé (150 à 200 ml), café ou thé, 50 g de pain, 1 noisette de margarine ou de beurre.

b) Déjeuner : 100 g de viande ou poisson, 100 g de pomme de terre ou pâtes ou riz (poids cuit), légumes verts crus ou cuits à volonté, 1 laitage à 20 % de matière grasse sans sucre, 1 fruit moyen (100 à 120 g), 70 à 80 g de pain.

c) Dîner : même structure que le déjeuner.

2. Régime apportant 1 800 kcal

L'énergie est apportée par 19 % de protides, 31 % lipides, 50 % de glucides. Matière grasse pour la journée : 3 cuillères à soupe d'huile d'olive, de colza ou de mélange d'huiles, ou bien 2 cuillères à soupe d'huile d'olive, de colza + 1 noix de beurre cru.

a) Petit-déjeuner : 1 verre de lait écrémé (150 ml à 200 ml), café ou thé, 50 g de pain, 1 noisette de margarine ou de beurre.

b) Déjeuner : 100 g de viande ou poisson, 150 g de pomme de terre ou pâtes ou riz (poids cuit), légumes verts cuits, 1 laitage à 20 % de matière grasse sans sucre, 1 fruit moyen (100 à 120 g), 70 à 80 g pain.

c) Dîner : même structure que le déjeuner ; on peut remplacer un laitage par 30 g de fromage.

Rajouter les édulcorants.

RÉGIME SANS GLUTEN

Il exclut de l'alimentation tous les aliments contenant de la gliadine à savoir contenant du blé ou froment ou épeautre, de l'avoine, de l'orge et du seigle.

Les indications ci-dessous ne sont qu'un élément indicatif (voir tableau 124). Il est indispensable de consulter les étiquettes des produits industriels (exclure les aliments contenant blé, froment, orge, avoine, seigle, amidon non précisé). La prise en charge se fait après confirmation du diagnostic par une biopsie intestinale ; elle est soumise à conditions.

On peut obtenir des produits sans gluten en pharmacie et dans certaines grandes surfaces.

Pour tous renseignements pratiques : s'adresser à l'AFDIAG (Association française des intolérants au gluten), 15 rue de Hauteville 75010 Paris, <http://www.afdiag.org>.

Tableau 124. — Régime sans gluten.

ALIMENTS	AUTORISÉS	DÉFENDUS
Laits	Tous : entier, demi-écrémé ou écrémé nature ou aromatisés	
Fromages	Tous les fromages blancs, yaourts et petits suisses natures, aromatisés ou aux fruits ; tous les fromages, les flans gélifiés	Les mousses de spécialités laitières qui contiennent de la farine ou des céréales ; les flans et préparations de type crème ou qui contiennent de la farine ; les gâteaux de semoule
Viandes	Toutes les viandes, jambon ou chair à saucisse fraîche ou surgelées au naturel	Conserves de viandes cuisinées ; charcuterie, farce charcutière, boudin blanc ou noir, mousse et purée de foie, plats de viande cuisinés du commerce, surgelés ou en conserve, quenelles, viande panée ou en croûte
Poissons	Tous les poissons frais ou surgelés au naturel, fumés ou séchés, conserves de poissons à l'huile au vin blanc, aux aromates ou en saumure, tous les crustacés et les mollusques frais ou surgelés au naturel	Poissons panés ou farinés ; plats de poisson, mollusques ou crustacés cuisinés du commerce, frais ou surgelés ; « beurre » de poisson ou de crustacés
Œufs	Tous frais ou durs	Les préparations industrielles à base d'œuf
Matières grasses	Beurre doux ou salé allégé ou non, huiles, margarine, Végétaline, crème fraîche, saindoux, lard	Certaines préparations contenant des liants
Légumes verts	Tous les légumes verts ou secs : frais, en conserve au naturel ou surgelés au naturel ; potage et soupe en sachet ou en boîte vérifier la composition ; petits pots et aliments pour enfants portant la mention « sans gluten »	Légumes verts ou secs cuisinés du commerce, frais, en conserve ou surgelés

Tableau 124. — Régime sans gluten. (suite)

ALIMENTS	AUTORISÉS	DÉFENDUS
Pomme de terre	Sous toutes les formes. Attention aux recettes qui nécessitent de la farine : ragoûts, béchamel	Les préparations industrielles ou cuisinées du commerce : ragoût, pommes dauphines, gratins
Céréales	Maïs, millet, sarrasin, soja, arrowroot, quinoa, sésame, sorgho et leurs dérivés sous forme de crème, semoule, flocons ; Manioc et ses dérivés : tapioca, tapiocaline, crème de tapioca ; pop-corn, céréales de petit-déjeuner à base de maïs ou de riz, pâtes, pain, biscuits et farine sans gluten, farine, crème et semoule de riz, galettes de riz soufflées ou non, céréales infantiles sans gluten.	Blé, (froment, épeautre, kamut), orge, avoine, seigle et leurs dérivés sous forme de farine, semoule, flocons, pâtes ; tous les produits de panification et de viennoiserie : pains, biscottes, gâteaux et biscuits sucrés ou salés, croissants ; chapelure, farine d'orge perlée, orge mondée ; farine et pain de seigle ; galette de millet, de sarrasin qui contiennent du blé ou du seigle
Fruits	Fruits frais, surgelés ou en conserve, fruits au sirop, compotes, fruits secs et oléagineux ; jus de fruits ; extraits et sirops de fruits, pâtes de fruits	—
Produits sucrés	Sucre, blanc, roux, vanillé, tous les bonbons ne contenant que du sucre, glucose, fruits ou arômes ; gelée, confiture, miel, crème de marron pur fruit, pur sucre, caramel liquide, réglisse, chocolat, sorbets Poudres de petit-déjeuner sans gluten	Caramel, dragées, calissons et nougats ; poudres pour dessert instantané ou à cuire
Boissons	Eau du robinet ou en bouteille, sodas, sirop, limonades, bitter, vins, alcools y compris à base de céréales : whisky, vodka, gin.	Bière, panaché
Condiments et divers	Herbes fraîches ou sèches, épices sans mélange, levure chimique	Toutes les sauces et moutardes de fabrication industrielle

Tsunami

DEUXIÈME PARTIE

MALADIES ET TRAITEMENTS

Tsunami

Tsunami

Maladies du cœur et des vaisseaux

par Ph. Beaufils

ATHÉROTHROMBOSE

Maladie systémique, évolutive et de mécanisme incomplètement compris, responsable de la majorité des accidents vasculaires observés à l'âge adulte dans les territoires coronaire, cérébral et des membres inférieurs. Deux processus s'y associent :

1. L'*athérosclérose* résulte de l'accumulation des lipoprotéines de basse densité (LDL) dans l'intima artérielle, de leur oxydation in situ, de l'infiltration intinale par des monocytes-macrophages et de leur transformation en cellules spumeuses riches en LDL-cholestérol oxydé ; ces lésions aboutissent à la plaque athéromateuse, constituée d'un noyau lipidique central, d'une chape fibreuse faite de cellules musculaires lisses, et d'une matrice extracellulaire. L'instabilité ou la « vulnérabilité » de la plaque d'athérosclérose dépend d'un processus inflammatoire actif dont témoigne l'élévation de la protéine C réactive (CRP) et de sa structure intime appréciée par scanner bi-énergie ou par IRM.

2. La *thrombose* responsable des accidents aigus les plus graves.

Diagnostic

Voir l'évaluation du retentissement vasculaire de ce processus pp. 1632, 1639 et 1742.

FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

En dehors du sexe masculin, de l'âge et des facteurs génétiques (familiaux et ethniques), quatre facteurs de risque jouent un rôle essentiel dans le développement précoce et la progression de l'athérosclérose ; leur correction est à la base des stratégies de prévention, notamment secondaire. D'autres facteurs de risque, comme l'alimentation riche en acides gras saturés, la sédentarité, l'obésité notamment abdominale (tour de taille supérieur à 88 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme), les situations de thrombophilie et l'hyperhomocystéinémie sont aussi à prendre en considération (voir pp. 740 et 1615). La prise en compte des facteurs de risque doit être, si possible, globale pour être réellement efficace.

Hyperlipoprotéïnémie

Le risque de maladie coronaire augmente parallèlement avec les taux du cholestérol total, du LDL-cholestérol et à un moindre degré des triglycérides ; il diminue avec celui du HDL-cholestérol. Chaque palier d'augmentation de 10 % du LDL-cholestérol induit une élévation de 20 % du risque coronaire. Le lien de l'hyperlipoprotéïnémie avec les autres localisations de l'athérosclérose n'est pas démontré.

Voir Hyperlipoprotéïnémies, p. 953.

Hypertension artérielle

Le risque d'accident vasculaire cérébral, ischémique ou hémorragique, et de maladie coronaire croît parallèlement avec l'augmentation

des chiffres de la tension artérielle systolique et diastolique. Au-delà de 160/95, le risque d'accident cérébral ischémique est multiplié par 4.

Voir Hypertension artérielle, p. 873.

Diabète et syndrome métabolique

Il existe un lien très étroit entre le diabète de type 2 et l'athérosclérose, quel que soit le territoire artériel concerné. La maladie coronaire du diabétique de type 2 est particulièrement sévère : les lésions sont habituellement multitronculaires, à la fois proximales et distales sur des artères de petit calibre, volontiers calcifiées. Ces lésions s'installent silencieusement après des années de syndrome métabolique associant, outre la résistance à l'insuline, une obésité abdominale, une hypertension artérielle, une hypertriglycéridémie et une baisse du HDL-cholestérol.

Voir Diabète, p. 941 et Syndrome métabolique, p. 959.

Consommation de tabac

Facteur de risque majeur de maladie coronaire et d'artérite des membres inférieurs. Le risque d'infarctus du myocarde augmente en cas de tabagisme passif proportionnellement à la durée d'exposition. Le tabagisme actif multiplie par 3 le risque d'infarctus, parallèlement au nombre de cigarettes fumées. Plus de 80 % des infarctus observés avant 45 ans surviennent chez des fumeurs. Le sevrage tabagique complet s'accompagne à 1 an d'une diminution de 50 % du risque d'infarctus du myocarde et d'une suppression du sur-risque d'accident cérébral ischémique. L'interdiction de fumer dans les lieux publics italiens s'est accompagnée d'une diminution de plus de 10 % de la fréquence des infarctus du myocarde.

ANGINE DE POITRINE

Syndrome douloureux thoracique traduisant une inadaptation entre les besoins en oxygène du myocarde et l'apport sanguin par les coronaires. Sa cause quasi exclusive est l'athérombose coronaire.

Diagnostic

1. Basé sur les caractères de la douleur : rétrosternale haute, médi-thoracique, constrictive ou avec sensation de brûlure, irradiant aux bras ou au maxillaire inférieur, de courte durée (30 secondes à quelques minutes), soulagement immédiat par un dérivé nitré d'action rapide.

2. Les circonstances de survenue de l'angine de poitrine permettent de distinguer :

a) l'*angor d'effort stable*. Il apparaît pour un effort de marche correspondant au seuil ischémique mesurable par épreuve d'effort et disparaît à l'arrêt de l'effort ;

b) les *syndromes coronaires aigus*. Qu'ils soient de novo, aggravant un angor stable connu ou survenant au repos, ils résultent de la formation d'un thrombus sur une plaque ulcérée ou rompue. L'existence de troubles de la repolarisation inter-critique et l'élévation de la troponine permettent d'en hiérarchiser la gravité. Un syndrome coronaire aigu

avec douleur de plus de 15 minutes et sus-décalage de ST (STEMI+) doit être considéré comme un infarctus ;

c) l'*angor de Prinzmetal*. C'est un cas particulier d'angor spontané, récidivant par crises entrecoupées d'intervalles libres, avec sus-décalage transitoire de ST et fréquentes arythmies ventriculaires sévères ; il est attribué à un spasme sur des coronaires angiographiquement normales.

Explorations

1. Électrocardiogramme : contemporain de la douleur, il montre un sous- ou sus-décalage de ST. En dehors d'une douleur, le tracé normal n'élimine pas la maladie coronaire et des troubles stables de la repolarisation ne sont pas synonymes d'une ischémie myocardique sévère et prolongée.

2. Épreuves d'effort : l'électrocardiogramme d'effort (voir p. 1630), la scintigraphie myocardique au Thallium 201 (voir p. 1640) mettent en évidence des anomalies dues à l'ischémie myocardique. L'échocardiographie de stress apporte des renseignements identiques aux deux précédents, mais est d'usage restreint (consommateur de temps machine et médecin).

3. Coronarographie : à visée diagnostique, elle n'est utile qu'en cas de douleurs atypiques sans preuve d'ischémie myocardique chez les patients à haut risque de maladie coronaire. Dans ces cas, elle pourrait être supplantée par le coro-scanner. Dans les syndromes coronaires aigus et même dans l'angor d'effort stable, elle est indispensable pour évaluer la sévérité, le siège, l'extension des sténoses et leur accessibilité à un geste d'angioplastie ou de chirurgie par pontage.

4. Évaluation des facteurs de risque et de l'extension de l'athérosclérose.

Principales complications

Mort subite, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque.

Traitement

1. Sont impératifs *dans tous les cas* :

a) un dérivé nitré d'action rapide à portée de main ;

b) l'acide acétylsalicylique à la dose de 75 à 325 mg/jour (ou le clopidogrel en cas d'allergie) ;

c) la correction parfaite et durable des facteurs de risque : un sevrage tabagique, un contrôle de la tension artérielle ($< 140/90$ mmHg), du taux de LDL-cholestérol (< 1 g/l), de l'hémoglobine glyquée ($< 6,5$ %) chez le diabétique, une réduction pondérale et une activité physique régulière, parfois après réadaptation.

2. En cas d'*angor d'effort* avec ischémie myocardique documentée et de *syndromes coronaires aigus*, une revascularisation myocardique par angioplastie-stenting aussi complète que possible ou, lorsque des lésions occlusives ne se prêtent pas à l'angioplastie, par pontage aorto-coronaire doit être réalisée.

3. Les *syndromes coronaires aigus* avec signes de gravité (douleur de repos, troponine élevée et/ou trouble de la repolarisation intercritique) imposent l'hospitalisation en unité de soins intensifs cardio-

logiques, le repos au lit, une préparation à l'angioplastie par l'association de deux anti-agrégants plaquettaires et, en cas de récurrence angineuse, l'administration intraveineuse d'un anti-GPIIb/IIIa (voir p. 38). Au décours de l'angioplastie-stenting, associer acide acétylsalicylique et clopidogrel (ou ticlopidine) pendant 1 mois en cas de stent nu et 1 an en cas de stent habillé.

4. En l'absence d'indication de revascularisation myocardique ou en cas d'échec, le traitement médicamenteux s'appuie sur un bêtabloquant ou, en cas de contre-indication et d'intolérance, sur un inhibiteur calcique (diltiazem, vérapamil), isolément ou en association avec un autre anti-ischémique (dihydropyridine, dérivé nitré d'action prolongée et délivreurs directs de NO, trimétazine, ivabradine). Ni les médicaments antiangoreux, ni la revascularisation coronarographique ou chirurgicale n'améliorent le pronostic vital de la maladie coronaire, hors infarctus.

5. Le traitement de l'angor de Prinzmetal repose sur les inhibiteurs calciques. En cas d'échec de l'association de deux inhibiteurs calciques à la dose maximale tolérée, une angioplastie-stenting du (ou des) site(s) de spasme doit être réalisée.

INFARCTUS DU MYOCARDE

Nécrose myocardique due à une thrombose d'une artère coronaire épicardique. La fréquence de la mortalité pré-hospitalière par mort subite est inconnue. La prise en charge moderne basée sur la recanalisation coronarographique de l'artère obturée avant la 6^e heure par angioplastie stenting a réduit la mortalité hospitalière qui atteint encore 8 à 10 %. Les facteurs de mauvais pronostic sont l'âge, le retard de la prise en charge, l'étendue de la nécrose et le retard ou l'absence de recanalisation, un antécédent de cardiopathie avec dysfonction ventriculaire gauche, un diabète. La mortalité post-hospitalière est de 3 à 5 % par an.

Diagnostic

Basé sur : la douleur angineuse, intense, prolongée plus de 15 minutes, insensible à un dérivé nitré d'action rapide suffit pour évoquer un infarctus et pour justifier l'appel immédiat du Centre 15.

Attention ! La douleur peut manquer, être masquée par un essoufflement ou des palpitations, n'être pas reconnue : autant de causes de retard au diagnostic et à la prise en charge.

Explorations

1. À l'arrivée du SAMU : l'électrocardiogramme confirme le diagnostic, en montrant un sus-décalage de ST englobant T. Cette anomalie suffit, chez un patient ayant une douleur angineuse prolongée, pour décider le transfert médicalisé en unité de soins intensifs cardiologiques pour une revascularisation médicamenteuse ou coronarographique. La topographie des signes électriques localise l'infarctus, mais sans relation stricte avec l'artère occluse ou le siège de la thrombose (infarctus antérieur de V₁ à V₃ ou V₄-V₅-V₆, latéral haut en D₁-VL, inférieur en D₂-D₃-VF, basal en V₇-V₈-V₉).

Toutefois, l'électrocardiogramme peut être en défaut, sans anomalie significative de la repolarisation car trop précoce ; il peut être ininterprétable en cas de stimulateur cardiaque, de syndrome de Wolff-

Parkinson-White et surtout de bloc de branche gauche. Malgré l'absence de confirmation électrocardiographique de l'infarctus en cours de constitution, le transfert médicalisé en unité de soins intensifs cardiologiques s'impose en vue d'une coronarographie immédiate.

2. *Au-delà des toutes premières heures* : l'électrocardiogramme montre une normalisation du segment ST, l'apparition d'une onde Q large (> 4 ms) et une inversion de l'onde T. Les dosages enzymatiques mettent en évidence une élévation de la créatine kinase (voir Biomarqueurs cardiaques, p. 1641), dessinant un pic précoce, avant la 24^e heure en cas de revascularisation, un pic tardif en l'absence de revascularisation avec une courbe proportionnelle à la taille de la nécrose en cas de prélèvement répétés toutes les 6 heures, ainsi qu'une augmentation de la troponine pendant 10 jours, permettant un diagnostic à distance du début de l'infarctus.

Principales complications

1. *À la phase pré-hospitalière* : syncope par bloc sino-auriculaire des infarctus inférieurs, régressifs car vagal, et mort subite par fibrillation ventriculaire nécessitant une défibrillation immédiate. Ces arythmies justifient le monitoring pendant le transport en ambulance et l'hospitalisation en unité de soins intensifs cardiologiques ; elles n'ont pas de signification péjorative pour le pronostic à distance.

2. *À la phase hospitalière* : les complications sont devenues rares depuis la généralisation de la revascularisation. Il peut survenir :

a) une tachycardie ventriculaire lente de revascularisation, habituellement bien supportée, non durable et non récidivante ;

b) un bloc auriculo-ventriculaire lésionnel régressif, non récidivant, et des arythmies ventriculaires (tachycardie et fibrillation) sans signification péjorative pour le pronostic à distance ;

c) une insuffisance ventriculaire gauche, depuis l'œdème pulmonaire jusqu'au choc cardiogénique, en rapport avec la taille de la nécrose et avec une dysfonction ventriculaire gauche pré-existante ;

d) un bas débit cardiaque avec hypotension sans vasoconstriction et turgescence jugulaire en cas de nécrose du ventricule droit au cours d'un infarctus inférieur (diagnostic échocardiographique) ;

e) des complications mécaniques par rupture pariétale (mort subite par dissociation électromécanique), par dysfonction ou rupture de pilier (insuffisance mitrale aiguë), par rupture septale (communication interventriculaire) ;

f) des complications thrombo-emboliques, systémiques à point de départ ventriculaire gauche ou thrombose veineuse profonde avec risque d'embolie pulmonaire.

3. *À distance de l'épisode de nécrose* :

a) une tachycardie ventriculaire monomorphe, soutenue, par réentrée sur la cicatrice d'infarctus ;

b) une mort subite par fibrillation ventriculaire dont le meilleur facteur prédictif est une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 35 % ;

c) une dysfonction et une insuffisance ventriculaire gauche ;

d) un anévrisme pariétal et un faux anévrisme.

Évaluation avant la sortie

Glycémie et recherche d'une anomalie lipidique (cholestérol total, HDL et LDL-cholestérol, triglycérides).

Échocardiographie : siège et étendue des troubles de la cinétique pariétale segmentaire, évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche, thrombus intra-ventriculaire.

Holter ECG : caractéristiques de l'hyperexcitabilité ventriculaire, variabilité sinusale.

Évaluation coronaire à la coronarographie initiale : résultat de l'angioplastie-stenting de la lésion coupable, siège, extension et caractère sténosant des lésions des artères non coupables.

Traitement

1. Rassurer et calmer la douleur (morphiniques).

2. Déboucher la coronaire coupable avant la 6^e heure.

a) L'angioplastie-stenting est la technique de choix (équipe expérimentée sur un site habilité 24 h/24). La procédure est précédée le plus souvent par l'injection d'anti-GPIIb/IIIa. La recanalisation est proposée au-delà de la 6^e heure en cas de douleur et d'ischémie persistantes ou récidivantes. Elle pourra concerner des lésions critiques sur d'autres artères que l'artère coupable en cas de choc cardiogénique.

b) La thrombolyse intraveineuse, en l'absence de contre-indication (voir p. 337), est entreprise dès la phase pré-hospitalière si la recanalisation coronarographique ne peut pas être envisagée moins de 90 minutes après la prise en charge par le SAMU. Une coronarographie avec éventuelle angioplastie-stenting sera réalisée à distance de la thrombolyse pour traiter une sténose résiduelle.

3. Maintenir l'association acide acétylsalicylique et clopidogrel pendant 1 mois en cas de stent nu et 1 an en cas de stent habillé.

4. Héparine de bas poids moléculaire à dose préventive pendant la durée de l'alitement.

5. Prévention systématique des saignements digestifs par inhibiteur de pompe à protons.

6. Bêta-bloquant, sauf contre-indication, systématique pour certains et réservé pour d'autres aux cas comportant des lésions coronaires alternes ou une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 35 % (risque rythmique).

7. Inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II en cas d'insuffisance cardiaque ou de fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 50 % (remodelage ventriculaire).

8. Statine systématique et correction des facteurs de risque.

9. Réadaptation cardiaque pour les sujets jeunes, travailleurs de force ou sportifs. La réadaptation est l'occasion de réaliser une éducation thérapeutique efficace (comportement en cas de récurrence angineuse, compliance au traitement, correction efficace des facteurs de risque).

En l'absence de complication, l'hospitalisation dure de 5 à 7 jours, avec une reprise du travail à envisager au bout de 2 semaines.

Traitement des complications

1. Bloc auriculo-ventriculaire bas situé en cas d'infarctus antérieur : entraînement électrosystolique transitoire (montée de sonde préventive devant l'apparition d'un bibloc ou d'un bloc de branche gauche).

2. Arythmie ventriculaire : bêtabloquant à dose maximale tolérée et/ou amiodarone (dose de charge per os), choc électrique externe en cas de tachycardie ventriculaire mal tolérée ou de fibrillation ventriculaire.

3. Œdème pulmonaire : furosémide intraveineuse et éplérénone, voire ventilation non invasive à haut débit d'oxygène.

4. Choc cardiogénique : contre-pulsion intra-aortique et traitement chirurgical des complications mécaniques (rupture septale, mitrale, voire pariétale).

5. Bas débit d'un infarctus inférieur avec nécrose du ventricule droit : remplissage, entraînement électro-systolique à 90-100/min en cas de bradycardie inappropriée.

6. Fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 35 % : implantation préventive d'un défibrillateur automatique à discuter.

INSUFFISANCE CARDIAQUE

Incapacité du cœur à maintenir au repos et à l'effort un débit suffisant pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme. Sa prévalence est de 1 % entre l'âge de 50 et 60 ans, et de 9 % au-delà de 80 ans. La mortalité à 5 ans est supérieure à 50 %. Les principales causes sont la maladie coronaire, l'hypertension artérielle et les myocardiopathies.

Diagnostic

Basé sur :

1. La dyspnée d'effort, de décubitus avec orthopnée, paroxystique nocturne. Avec l'asthénie, elle permet l'évaluation de l'incapacité et le pronostic sur la base de la classification fonctionnelle de la *New York Heart association* (NYHA 1 à 4).

2. Les signes cardiovasculaires : tachycardie quasi constante, bruit de galop, souffle systolique variable d'insuffisance mitrale fonctionnelle, turgescence jugulaire.

3. Les signes de rétention hydrosodée : prise de poids, râles crépitants et épanchements pleuraux, œdèmes des membres inférieurs, blancs, mous, indolores, bilatéraux.

4. L'hyperpression veineuse : hépatomégalie douloureuse et ascite, oligurie.

Explorations

1. Radiothoracique : augmentation du rapport cardiothoracique, anomalies de la silhouette, hypervascularisation pulmonaire, épanchements pleuraux.

2. Électrocardiogramme : hypertrophie ventriculaire, cicatrice d'infarctus, élargissement de QRS (> 160 ms) suggérant un asynchrisme intraventriculaire, trouble du rythme ou de la conduction favorisant la décompensation.

3. Dosages enzymatiques : valeur prédictive négative d'un taux de BNP inférieur à 100 pg/ml ou de NTproBNP inférieur à 300 pg/ml (voir Biomarqueurs cardiaques, p. 1641).

4. Hypoxie et hypocapnie par effet shunt.

5. Échocardiogramme. Il précise :

a) la dilatation du ventricule gauche, l'augmentation de l'épaisseur pariétale et la diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche ;

b) les pressions de remplissage (rapport E/A du flux transmitral), la pression artérielle pulmonaire systolique, la régurgitation mitrale et son mécanisme ;

c) la dilatation auriculaire gauche, la dilatation des cavités droites de la veine cave inférieure et des veines sus-hépatiques ;

d) les anomalies en rapport avec la cause ;

e) l'asynchronisme interventriculaire et intraventriculaire gauche dont la mesure est essentielle pour l'indication d'une stimulation biventriculaire.

6. Holter ECG : valeur pronostique d'une tachycardie au repos avec perte de la variabilité sinusale, l'hyperexcitabilité ventriculaire est sans valeur prédictive de la mort subite.

7. Épreuve d'effort avec mesure des échanges gazeux : grande valeur pronostique, indication théorique de la transplantation si VO_2 max inférieure à 14 ml/kg/min.

8. Cathétérisme cardiaque, éventuellement utile pour évaluer une cause incertaine ou une orientation thérapeutique.

9. Coronarographie systématique pour l'enquête étiologique, même en l'absence d'ischémie documentée.

Traitement

1. *Dans tous les cas :*

a) Alimentation modérément salée et activité physique régulière.

b) Inhibiteur de l'enzyme de conversion ou, en cas de mauvaise tolérance, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, voire l'association des deux.

c) Bêtabloquant, même en l'absence de maladie coronaire.

d) Spironolactone.

2. *En cas de rétention hydrosodée :*

a) Régime sans sel strict, et restriction hydrique en cas d'hyponatrémie.

b) Furosémide par voie intraveineuse au début du traitement, puis per os 1 à 2 fois par semaine, à dose adaptée en fonction de la créatinémie.

c) Augmenter la dose de spironolactone en cas de natriurèse nulle.

d) Ultrafiltration en cas d'œdème réfractaire et d'insuffisance rénale fonctionnelle oligurique et réfractaire.

3. *Insuffisance cardiaque aiguë :*

Il s'agit d'une urgence.

a) Furosémide par voie intraveineuse.

b) Oxygénothérapie et ventilation non invasive à haut débit d'oxygène permettant le plus souvent d'éviter l'intubation et de raccourcir la durée d'hospitalisation.

c) Correction, après identification rapide, du ou des facteurs favorisant la décompensation (bradycardie ou tachycardie inappropriées, poussée d'hypertension artérielle et d'insuffisance coronaire, fièvre, anémie, hyperthyroïdie...).

d) Poursuite du bêtabloquant à discuter au cas par cas.

e) Digoxine : elle n'a pas d'indication en dehors de son effet ralentisseur sur une tachy-arythmie par fibrillation auriculaire.

f) Dobutamine (dose maximale : 2,5 à 10 µg/kg/min) et dopamine (dose maximale : 2 à 10 µg/kg/min) dont l'association peut être nécessaire pendant 10 jours (maximum), avec diminution très progressive de la posologie en même temps que la réintroduction d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

g) Assistance circulatoire périphérique puis cardio-circulatoire de longues durées à discuter dans la perspective d'une transplantation.

4. *Insuffisance cardiaque chronique :*

a) Éducation thérapeutique : elle optimise le régime, améliore la compliance au traitement, permet l'automédication diurétique en cas de prise de poids et limiterait la fréquence des hospitalisations.

b) Réadaptation cardiaque, notamment segmentaire (membre par membre) : réduit l'amyotrophie et améliore la capacité à l'effort ainsi que la qualité de vie.

c) Adaptation régulière du traitement de base : tenir compte de l'évolution de l'insuffisance cardiaque (classe NYHA, taux de BNP, données échocardiographiques, VO_2 max) et de la tolérance des médicaments à la posologie maximale (chiffres tensionnels, bradycardie, insuffisance rénale).

d) Prévention de la mort subite : bêtabloquant et défibrillateur automatique implantable ; celui-ci est indiqué lorsque la fraction d'éjection ventriculaire gauche est inférieure à 30 % (indication préventive) et en cas de mort subite ressuscitée par fibrillation ventriculaire documentée ou, si non documentée, en dehors d'une cause aiguë réversible.

5. *Insuffisance cardiaque réfractaire :*

a) Stimulation cardiaque en cas de bradycardie spontanée ou iatrogène inappropriée ; la stimulation biventriculaire, en cas d'asynchronisme inter- et/ou intraventriculaire, améliore la tolérance fonctionnelle mais pas la durée de la survie.

b) Transplantation cardiaque : malgré ses excellents résultats, elle est limitée par la rareté dramatique des dons.

INSUFFISANCE CARDIAQUE DIASTOLIQUE

Syn : myocardiopathie restrictive. Déficit du remplissage diastolique avec conservation de la fraction d'éjection. Les deux principales causes sont la myocardiopathie hypertrophique (primitive ou secondaire à une hypertension artérielle, un rétrécissement aortique) et la myocardiopathie restrictive par surcharge myocardique (amylose, hémochromatose, sarcoïdose) ou par fibrose sous-endocardique (maladie de Loeffler, hyperéosinophilie filarienne). Plus souvent l'insuffisance cardiaque diastolique apparaît primitive, notamment chez le sujet

agé ; elle est rattachée à la « sénescence », favorisée par l'hypertension artérielle et le diabète.

Diagnostic

Dyspnée d'effort et de décubitus avec orthopnée.

Explorations

1. Diminution de la VO_2 max (< 25 ml/kg/min).
2. Élévation du taux de BNP ou de NTproBNP.
3. Fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure à 45 % et volume télédiastolique du ventricule gauche normal.
4. Échocardiogramme :
 - a) augmentation de l'épaisseur pariétale, dilatation auriculaire gauche ou bi-auriculaire, augmentation de la pression de remplissage ventriculaire gauche (flux mitral, Doppler tissulaire à l'anneau mitral) ;
 - b) présence intramyocardique d'un aspect granité, brillant en cas d'amylose et d'un aspect hyperéchogène en cas d'hémochromatose ; épaississement hyperéchogène et calcifié de l'endocarde, prédominant à la pointe du ventricule gauche, avec fréquent thrombus intracavitaire, en cas d'endofibrose myocardique.

Complications

1. Insuffisance mitrale en cas d'endofibrose myocardique.
2. Fibrillation auriculaire, paroxystique ou permanente, fréquente surtout si amylose.
3. Bloc auriculo-ventriculaire de tous degrés en cas d'amylose.
4. Embolies systémiques.
5. Évolution vers la cardiomyopathie dilatée, particulièrement rapide si amylose.

Traitement

1. Diurétique de l'anse en cas de dyspnée, d'œdème pulmonaire et d'œdème des membres inférieurs. La déplétion hydrosodée excessive est mal supportée avec hypotension et insuffisance rénale par bas débit cardiaque.
2. Traitement axé sur celui des étiologies.
3. Grandes indications du traitement anticoagulant.

INSUFFISANCE CARDIAQUE À DÉBIT ÉLEVÉ

Hypercinésie cardiaque secondaire. Principales causes : anémie, hyperthyroïdie, acromégalie, bériberi, fistule artério-veineuse, maladie de Paget. L'évolution peut se faire vers une cardiomyopathie dilatée.

Diagnostic

1. Dyspnée d'effort, palpitations.
2. Tachycardie, arythmie supraventriculaire, souffle systolique éjectionnel.

Explorations

1. Hypercinésie à l'échocardiogramme avec dilatation cavitaire progressive.
2. Augmentation du débit cardiaque au repos.

Traitement

1. Bêtabloquant et anticoagulant en cas d'arythmie supraventriculaire, notamment par hyperthyroïdie.
2. Traitement étiologique.

MYOCARDIOPATHIES DILATÉES

Dysfonctions systoliques (fraction d'éjection ventriculaire gauche < 45 %) avec dilatation ventriculaire gauche et souvent droite, hypokinésie globale et élévation des pressions de remplissage. Elles se compliquent fréquemment de thrombose intracardiaque et de mort subite par fibrillation ventriculaire. Souvent idiopathiques, après élimination d'une maladie coronaire. Contexte parfois évocateur d'une cause :

- a) *infectieuse* : maladie de Lyme, SIDA, légionelloses, maladie de Chagas ; responsabilité de nombreux virus avec une évolution, parfois d'un seul tenant et foudroyante, au décours d'une myocardite aiguë ;
- b) *toxique ou carentielle* : alcoolique réversible par sevrage ; adriamycine irréversible ; génétique ; forme familiale (autosomique dominante à faible pénétrance) et forme liée au chromosome X (mutation du promoteur de la dystrophine) ;
- c) *rythmique*, avec une dysfonction systolique ventriculaire régressant après normalisation du rythme cardiaque ;
- d) *post-partum* à distinguer de l'éclampsie.

Diagnostic

Signes cliniques et paracliniques d'une insuffisance cardiaque.

Traitement

Celui de l'insuffisance cardiaque.

MYOCARDIOPATHIE HYPERTROPHIQUE

Hypertrophie myocardique du ventricule gauche, voire du ventricule droit ou des deux ventricules, diagnostiquée à l'échocardiogramme : parfois concentrique, plus souvent asymétrique à prédominance septale, réalisant un obstacle à l'éjection du ventricule gauche (myocardiopathie hypertrophique obstructive). Les formes arythmogènes pures, responsables de syncopes et de mort subite, sont plus fréquentes dans les formes familiales (autosomique dominante avec plusieurs mutations concernant les protéines du sarcomère).

Diagnostic

1. Angor d'effort, dyspnée d'effort, lipothymies et syncopes d'effort.
2. Souffle méso-télosystolique au bord gauche du sternum avec renforcement post-extrasystolique ; conservation de B₂.

Explorations

1. L'électrocardiogramme très évocateur : hypertrophie ventriculaire gauche majeure avec inversion des ondes T, ondes Q fines de pseudonécrose.
2. Échocardiogramme décisif : augmentation de l'épaisseur pariétale (> 15 mm) avec rapport épaisseur paroi septale/paroi postérieure supérieur à 1,3, obstruction de la chambre de chasse avec mouvement systolique antérieur de la mitrale et fermeture mésosystolique des sigmoïdes aortiques, régurgitation mitrale éventuelle ; au Doppler, gradient de pression intraventriculaire majoré en post-extrasystolique ou par dérivé nitré.

3. Une hyperexcitabilité ventriculaire au Holter ou déclenchée par stimulation ventriculaire programmée n'expose pas au risque de mort subite, à l'opposé de son apparition à l'occasion d'une épreuve d'effort.

Traitement

1. Sport formellement déconseillé.
2. Bêta-bloquant ou vérapamil, voire l'association des deux, en surveillant par échocardiographie la diminution du gradient intra-ventriculaire.
3. Stimulation double chambre, auriculo-ventriculaire, dont le résultat fonctionnel et sur le gradient intraventriculaire est imprévisible.
4. Alcoolisation septale au cours d'une coronarographie sous contrôle échocardiographique : elle améliore la tolérance fonctionnelle, mais son impact sur la mortalité n'est pas connu. Elle est aujourd'hui préférée à la myomectomie de Bigelow.
5. Défibrillateur automatique implantable, en cas d'arythmie ventriculaire soutenue documentée à l'effort ou en cas de mort subite rythmique ressuscitée ; il est d'indication très large dans les formes familiales.
6. Transplantation dans les formes évoluant vers la dilatation, l'hypokinésie diffuse et la dysfonction systolique sévère.

ARYTHMIES

Très fréquentes ; grande diversité clinique et électrocardiographique. Distinguer, selon le mécanisme physiopathologique, les foyers et les réentrées. La stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, habituelle en cas d'insuffisance cardiaque sévère, joue un rôle déterminant dans leur déclenchement et explique l'efficacité préventive des bêta-bloquants et de la spironolactone. Souvent favorisées par une cardiopathie sous-jacente qu'elles compliquent et décompensent (valvulopathie mitrale et mitro-tricuspidale plutôt qu'aortique, maladie coronaire, cardiomyopathie...) ; témoignent souvent d'une altération profonde de la fonction cardiaque. Les arythmies ventriculaires soutenues, tachycardie et surtout fibrillation ventriculaire, sont la cause la plus fréquente de la mort subite qui est le mode de décès de près de 50 % des cardiaques.

ARYTHMIE SINUSALE

Elle est fréquente chez le sujet jeune et sans caractère pathologique.

Diagnostic

Rythme sinusal variable avec la respiration.

Traitement

Aucun : l'arythmie sinusale ne doit pas être le prétexte à l'interdiction du sport.

FIBRILLATION AURICULAIRE

Désorganisation complète de l'activité électrique des oreillettes. Paroxysmique, persistante en l'absence de régularisation spontanée au bout de 4 jours ou permanente, elle est déclenchée par la diffusion au massif auriculaire d'une activité électrique ectopique naissant dans un ou plusieurs foyers siégeant le plus souvent à l'émergence des veines pulmonaires dans l'oreillette gauche. Le retentissement hémodynamique important sur le remplissage ventriculaire et le

débit cardiaque résulte de la perte de la systole auriculaire et du raccourcissement de la diastole en cas de tachy-arythmie. Elle favorise la thrombose auriculaire gauche et constitue la première cause d'accident vasculaire cérébral embolique.

Sa prévalence augmente avec l'âge : 1 à 2 % vers 50 ans et plus de 50 % au-delà de 90 ans. Elle complique et décompense toutes les cardiopathies (valvulopathie mitrale, myocardiopathies hypertrophique et dilatée, cardiopathie hypertensive) et l'hyperthyroïdie qu'elle révèle souvent. La fibrillation auriculaire peut être idiopathique, survenant sur cœur sain, plus souvent chez le sujet jeune.

Diagnostic

1. Palpitations avec battements rapides et irréguliers. Dans les formes paroxystiques, début brutal dans un contexte vagal (post-prandial, nocturne, après un effort) ou catécholergique (stress pendant l'effort) et arrêt progressif ; possibilité d'angor et surtout de syncope inaugurale ou plus souvent post-tachycardique.

2. Peuvent être asymptomatiques ou révélées par une douleur thoracique, une dyspnée inexpliquée, une syncope, un accident vasculaire cérébral ischémique.

Explorations

1. L'électrocardiogramme en cours d'arythmie montre le remplacement des ondes P sinusales par des ondes F très rapides ($> 360/\text{min}$), irrégulières, parfois invisibles sauf en V_1 . Les ventriculogrammes sont irréguliers, rapides (120 à 150/min), fins ou larges en cas de bloc de branche préexistant ou fonctionnel. Une bradycardie régulière associée à une fibrillation auriculaire correspond à un bloc auriculo-ventriculaire complet ; une tachy-arythmie très rapide, jusqu'à 300/min, évoque un syndrome de Wolff-Parkinson-White qui sera patent sur le tracé en rythme sinusal.

2. L'enregistrement Holter des formes paroxystiques permet d'établir le parallèle entre les symptômes et les crises d'arythmies, précise le mécanisme vagal (ralentissement préalable) ou catécholergique (accélération préalable) et montre des extrasystoles focales ou de courtes salves plus ou moins incessantes.

3. L'échocardiogramme, sur cœur ralenti ou en rythme sinusal :

- a) oriente le diagnostic étiologique ;
- b) évalue le retentissement hémodynamique : une dysfonction systolique ventriculaire gauche (dilatation ventriculaire et baisse de la fraction d'éjection) peut correspondre à une cardiopathie rythmique et régresser après plusieurs semaines de rythme sinusal stable ;
- c) évalue le risque embolique (voie trans-œsophagienne) : thrombus auriculaire gauche, important contraste spontané intra-auriculaire gauche, diminution de la vitesse de vidange de l'auricule gauche.

Traitement

1. *Fibrillation auriculaire récente* (ou d'ancienneté indéterminée)

- a) Anticoagulation par héparine à dose hypocoagulante.
- b) Ralentissement de la réponse ventriculaire par digoxine ou bêta-bloquant selon la tolérance fonctionnelle.
- c) Choc électrique externe sous anesthésie générale en cas de mauvaise tolérance (collapsus, œdème aigu pulmonaire) ou de tachy-arythmie très rapide avec ventriculogrammes très larges (suspicion de

syndrome de Wolff-Parkinson-White avec période réfractaire courte du Kent).

2. *Fibrillation auriculaire persistante*

a) Stratégie classique : anticoagulation par antivitamine K à dose efficace pendant 3 semaines et choc électrique externe.

b) Stratégie courte : échocardiogramme trans-œsophagien et choc électrique externe le lendemain en cas d'absence de thrombus et de contraste spontané.

Dans tous les cas, une anticoagulation efficace doit être prolongée au minimum 6 semaines.

3. *Fibrillation auriculaire permanente*

a) Antivitamine K au long cours. Chez le sujet jeune à cœur sain, le risque hémorragique de l'anticoagulation peut légitimer un traitement par le seul acide acétylsalicylique.

b) Quelles que soient l'ancienneté de la fibrillation auriculaire et sa tolérance, une tentative de régularisation est légitime. Le résultat du choc électrique est optimisé par une dose de charge d'amiodarone.

c) Ralentissement de la réponse ventriculaire par bêtabloquant ou digoxine.

d) En cas de mauvaise tolérance et, surtout, pour éviter une anticoagulation à vie, discuter une ablation par radiofréquence dont les résultats ne sont pas encore validés.

4. *Prévention des récidives*

a) Amiodarone (dosage de TSH semestriel), très efficace en cas d'origine vagale documentée, éventuellement associée à un anti-arythmique de classe Ic (électrocardiogramme au bout de 48 heures et arrêt en cas d'élargissement du ventriculogramme).

b) Bêtabloquant, efficacité préventive en cas d'exceptionnelle origine catécholergique documentée.

c) Poursuite d'une anticoagulation efficace jusqu'à preuve clinique et par Holter de l'absence de récidive pendant au moins 6 mois.

5. *Fibrillation auriculaire paroxystique*

Après échec d'un traitement anti-arythmique par amiodarone, anti-arythmique de classe Ic, puis association des deux, l'ablation par radiofréquence (voir p. 3) permet d'obtenir 60 à 80 % de succès sans ou avec traitement anti-arythmique au long cours.

FLUTTER AURICULAIRE

Le flutter commun, le plus fréquent, correspond à une macro réentrée intra-auriculaire droite tournant dans le sens anti-horaire et passant par l'isthme cavotricuspidé. De nombreux circuits de flutter atypique peuvent exister dans l'oreillette droite (circuit tournant dans le sens horaire ou sur une cicatrice de patch de fermeture d'une communication inter-auriculaire) ou dans l'oreillette gauche. Le risque embolique est réel, bien que moins important que celui de la fibrillation auriculaire.

Diagnostic

Symptômes identiques à ceux de la fibrillation auriculaire. Fréquence cardiaque habituellement régulière, très évocatrice si 150 battements/min.

Exploration

L'électrocardiogramme montre un remplacement des ondes P sinu-sales par des ondes F régulières sans retour à la ligne isoélectrique.

1. Flutter commun : ondes F à 300/min, visibles en D₂, D₃ et VF avec une pente ascendante plus raide que la pente descendante ; en cas de conduction 2/1, l'aspect caractéristique en toit d'usine sera démasqué par une manœuvre vagale.

2. Flutter atypique : onde F à 300 ± 40 /min, bien dessinées, mieux visibles en V₁.

3. Flutter 1/1, survient sous anti-arythmique de classe Ic : auriculogrammes non visibles, ventriculogrammes très larges à 180-220/min. Le dosage du taux plasmatique de l'anti-arythmique confirme le diagnostic.

Traitement

1. Traitement anticoagulant dès l'accès et au long cours : identique à celui de la fibrillation auriculaire.

2. Ralentissement de la réponse ventriculaire par digoxine ou bêta-bloquant.

3. Régularisation par choc électrique externe.

4. Indications très larges d'ablation cavo-tricuspidale par radiofréquence (voir p. 3) en raison de la simplicité de la procédure percutanée et de son efficacité proche de 100 %. Lorsque le flutter est associé à d'autres formes de tachycardie supra-ventriculaires, l'ablation du flutter permet l'utilisation préventive des récurrences d'arythmie par les anti-arythmiques de classe Ic.

5. Contre-indication formelle des anti-arythmiques de classe Ic en cas de flutter documenté et non encore ablaté.

TACHYCARDIES ATRIALES

Elles sont en rapport avec un foyer auriculaire ectopique.

Diagnostic

Symptômes identiques à ceux de la fibrillation auriculaire. Fréquence cardiaque, régulière ou non, de 110 à 200 battements/min.

Exploration

À l'électrocardiogramme, les ondes P sinu-sales sont remplacées par des auriculogrammes réguliers ; leur fréquence est comprise entre 110 et 210/min. Leur morphologie varie en fonction du siège du foyer, mais le tracé retourne à la ligne isoélectrique entre chaque auriculogramme.

Tachycardie atriale 1/1 (survient habituellement sous anti-arythmique de classe Ic) : les auriculogrammes sont non visibles et les ventriculogrammes, très larges, sont à 180-220/min. Le dosage du taux plasmatique de l'anti-arythmique confirme le diagnostic.

Traitement

1. Traitement anticoagulant dès l'accès et au long cours : identique à celui de la fibrillation auriculaire.

2. Ralentissement de la réponse ventriculaire par digoxine ou bêta-bloquant.

3. Régularisation par choc électrique externe.

4. Traitement préventif des récurrences par amiodarone (dosage semestriel de la TSH). En cas d'échec de ce traitement, une ou plusieurs procédures d'ablation par courant radiofréquence (voir p. 3) permettront le plus souvent la prévention durable des récurrences.

Contre-indication formelle à un anti-arythmique de classe Ic.

MALADIE RYTHMIQUE AURICULAIRE

Syn : maladie de l'oreillette, syndrome de brady-tachycardie.

Association de tachycardie par fibrillation auriculaire paroxystique et de bradycardie par bloc sino-auriculaire, de survenue aléatoire car non précédé d'hyperexcitabilité auriculaire. Sa prévalence augmente avec l'âge. C'est une impasse thérapeutique en l'absence de stimulateur cardiaque.

Diagnostic

Symptômes associant ceux de la fibrillation auriculaire paroxystique et du bloc sino-auriculaire. La maladie rythmique auriculaire est volontiers syncopale, surtout en cas d'utilisation malencontreuse de médicaments anti-arythmiques ou bradycardisants.

Explorations

1. L'électrocardiogramme met en évidence une alternance de fibrillation auriculaire, en salves ou soutenue, d'extrasystoles auriculaires et de pauses sinusales survenant de façon aléatoire sur un fond de rythme sinusal (différence avec les pauses post-tachycardiques).

2. L'enregistrement Holter établit le parallèle entre les symptômes et les anomalies rythmiques. Il démasque les formes mineures, notamment en cas de traitement anti-arythmique pour fibrillation auriculaire paroxystique. Il élimine les pauses post-tachycardiques qui disparaissent habituellement après traitement antirythmique efficace pour prévenir les crises de tachycardie paroxystique.

Traitement

1. Implantation d'un stimulateur cardiaque double chambre réglé en AAI indiquée en cas de bloc sino-auriculaire symptomatique et en cas de bloc sino-auriculaire asymptomatique ou de bradycardie sinusale documentés si la prévention des récurrences de trouble du rythme supra-ventriculaire justifie un traitement anti-arythmique.

2. Traitement anti-arythmique de classe Ic ou III après l'implantation du stimulateur cardiaque pour prévenir les récurrences des troubles du rythme supra-ventriculaire.

3. Traitement anti-coagulant au long cours en cas de trouble du rythme supra-ventriculaire soutenu.

RYTHME RÉCIPROQUE

Syn : tachycardie paroxystique, maladie de Bouveret.

Lié à un circuit de réentrée entre deux voies de conduction auriculo-ventriculaires empruntées habituellement par voie antérograde pour la descente et par voie rétrograde pour la remontée. Cette double voie de conduction correspond soit à une dualité nodale, soit à un faisceau accessoire de Kent (voir Syndrome de Wolff-Parkinson-White ci-dessous). Les rythmes rétrogrades doivent être distingués des exceptionnels foyers jonctionnels.

Diagnostic

Diagnostic clinique : palpitation régulière à 180-200/min, à début et fin brusque, récidivante. Syncope inaugurale ou post-tachycardique. Collapsus, angor, dyspnée.

Exploration

A l'électrocardiogramme :

- a) ventriculogrammes fins ou larges, réguliers, à 180-200/min ;
- b) auriculogrammes en nombre égal aux ventriculogrammes, tantôt bien visibles et négatifs en D₂-D₃-VF, tantôt noyés dans les ventriculogrammes ;
- c) arrêt de la crise par une manœuvre vagale.

En rythme sinusal, possible aspect de préexcitation en cas de syndrome de Wolff-Parkinson-White.

Traitement

1. Réduction de la crise par une manœuvre vagale (Valsalva, vomissement, massage sino-carotidien), ou une ampoule flash de striadine intraveineuse directe.

2. Prévention des récidives : bêtabloquant peu efficace mais ralentissant la tachycardie, amiodarone et anti-arythmique de classe Ic, isolément ou en association si crises répétées et/ou mal tolérées.

3. Traitement radical :

a) si dualité nodale, cryo-ablation de la voie lente, technique limitant le risque de bloc auriculo-ventriculaire post-procédure ;

b) si faisceau de Kent, ablation par courant de radiofréquence (voir p. 3) d'autant plus justifiée que la voie antérograde est plus perméable exposant au risque de mort subite.

SYNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE

Syn : syndrome de pré-excitation. Anomalie congénitale caractérisée par un faisceau de conduction auriculo-ventriculaire accessoire (faisceau de Kent) réunissant directement l'oreillette au ventricule, soit à droite, soit à gauche.

Diagnostic

Latence symptomatique fréquente. Même en l'absence de pré-excitation (Kent latent), crises de tachycardie paroxystique, de type Bouveret, par rythme réciproque. En cas de pré-excitation majeure, il existe un risque de mort subite.

Explorations

1. *Électrocardiogramme*

a) En rythme sinusal : espace PR court (< 0,12 s), ventriculogramme élargi (> 0,12 s) et empâté par une onde delta au pied du QRS. Ce tracé correspond à la conduction par les voies normale et accessoire dont la fusion produit un QRS variable allant d'un aspect normal jusqu'à un aspect de pré-excitation majeure. L'aspect en V₁ est utile pour localiser le Kent, gauche avec onde delta positive et droit avec onde delta négative.

b) En crise de tachycardie par rythme réciproque : absence habituelle de pré-excitation (descente par la voie nodo-hisienne) ; tachy-arythmie à ventriculogrammes très larges (pré-excitation majeure).

2. Cartographie endocavitaire

a) Localisation du Kent en vue de son ablation (possibilité de faisceaux de Kent multiples).

b) Stimulation auriculaire à fréquence croissante : mesure systématique de la période réfractaire antérograde des pré-excitations majeures.

Traitement

1. Réduction de la crise (voir Rythme réciproque ci-dessus).

2. Tachyarythmie à ventriculogrammes très larges, souvent mal tolérée : choc électrique externe urgent, sous anesthésie générale.

3. Prévention médicamenteuse des récidives de tachycardie paroxysmique de type Bouveret : flécaïnide, amiodarone, parfois association des deux.

4. Ablation par courant de radiofréquence (voir p.3) : en cas de tachycardie paroxysmique récidivante ou si mauvaise tolérance du traitement anti-arythmique. Indication formelle en cas de période réfractaire antérograde courte (< 200 ms).

TACHYCARDIES VENTRICULAIRES

Arrhythmies naissant au-dessous de la bifurcation du faisceau de His, de mécanisme varié (réentrée ou foyer selon l'étiologie). La gravité dépend à la fois de la fréquence de la tachycardie, de sa durée et de la cardiopathie sous-jacente. Bon nombre de tachycardies ventriculaires peuvent dégénérer en fibrillation ventriculaire.

Principales causes :

1. *Maladie coronaire* : distinguer les tachycardies ventriculaires polymorphes de la phase toute initiale d'un infarctus ainsi que du syndrome de Prinzmetal, et les tachycardies ventriculaires monomorphes sur cicatrice d'infarctus.

2. *Myocardiopathies* : secondaires ou primitives, dilatées ou hypertrophiques (signification pronostique d'autant plus péjorative que la déchéance myocardique est plus marquée).

3. *Myocardite aiguë* : tachycardie ventriculaire survenant à l'effort avec risque de mort subite d'autant plus grand que la myocardite est méconnue.

4. *Dysplasie ventriculaire droite arythmogène* : tachycardie ventriculaire survenant à l'effort, par réentrées multiples autour des zones dysplasiques du ventricule droit, récidivante ; ventriculogrammes en rythme sinusal avec axe gauche et onde T négative en V₁-V₂-V₃.

5. Cardiopathies héréditaires familiales à expression rythmique ; syndrome du QT long patent ou démasqué par une hypokaliémie et de nombreuses drogues. Syndrome de Brugada (voir Mort subite rythmique d'origine génétique, p. 481).

6. Tachycardies ventriculaires iatrogènes, provoquées par une sonde intraventriculaire, un anti-arythmique de classe Ic (surtout si ischémie ou déchéance myocardique), catécholamines (et hyperthyroïdie).

7. Tachycardie ventriculaire en salves, bénigne, sur cœur sain.

Diagnostic

Palpitations et des signes non spécifiques de mauvaise tolérance : asthénie, lipothymie et syncope, douleurs thoraciques angineuses ou non, dyspnée et œdème pulmonaire, collapsus et état de choc cardiogénique.

Électrocardiogramme

1. Tachycardie ventriculaire monomorphe, régulière (irrégulière dans 5 à 10 % des cas). Habituellement bien tolérée, survenant dans

deux circonstances : reperfusion myocardique et tachycardie ventriculaire ralentie par les anti-arythmiques.

a) Ventriculogrammes larges reproduisant un aspect de retard inverse du ventricule d'origine, à 110-200/min (possibilité de tachycardie ventriculaire lente < 110/min).

b) Auriculogrammes dissociés, d'autant plus difficiles à repérer sur le tracé de surface que la tachycardie est plus rapide ; la dissociation affirme la tachycardie ventriculaire mais possibilité de conduction rétrograde 1/1 et de bitachycardie.

c) Captures d'un ventriculogramme affiné et prématuré affirmant la tachycardie ventriculaire.

2. Tachycardie ventriculaire en salve : distinguer les salves (fréquence comprise entre 3 et 30 complexes) des tachycardies ventriculaires soutenues (> 30 complexes). Tracé fait de salves plus ou moins longues de tachycardie ventriculaire monomorphe, avec retard gauche et axe vertical, sur fond de rythme sinusal entrecoupé d'extrasystoles, de doublets et triplets ventriculaires ayant la même morphologie que la tachycardie ; elle est bénigne car survient sur cœur sain et reste bien tolérée.

3. Tachycardies ventriculaires polymorphes :

a) Irrégulières, ventriculogrammes très larges dont la morphologie change, parfois d'un complexe à l'autre, dégénérant fréquemment en fibrillation ventriculaire.

b) Torsades de pointes de Dessertenne : couplage long du 1^{er} complexe sur QT long avec modification progressive de la morphologie des ventriculogrammes dont la pointe passe alternativement au-dessus et au-dessous de la ligne iso-électrique ; en dehors des épisodes de tachycardie, fréquente bradycardie et allongement de QT sur les complexes supraventriculaires, se majorant après diastole longue.

Traitement

1. Réduction de la tachycardie ventriculaire

a) Choc électrique externe sous anesthésie générale si mal tolérée : recommandé pour toute tachycardie ventriculaire, même bien tolérée en raison du risque imprévisible de transformation en fibrillation ventriculaire.

b) Stimulation ventriculaire par sonde endocavitaire de stimulateur ou de défibrillateur cardiaque : risque de transformation en tachycardie ventriculaire plus rapide et de fibrillation ventriculaire.

c) Réduction médicamenteuse par voie intraveineuse, seulement si tachycardie bien tolérée : xylocaïne si infarctus du myocarde ; amiodarone intraveineuse ; bêtabloquant intraveineux. Se méfier de l'effet dépresseur des anti-arythmiques de classe Ic et de l'effet vaso-dilatateur du solvant de l'amiodarone ; éviter la détérioration iatrogène de la tolérance de la tachycardie par la répétition de drogues inotropes négatives et pro-arythmogènes.

2. Prévention des récidives

a) Bêtabloquant, toujours, isolément ou en association avec l'amiodarone.

b) Ablation par courant de radiofréquence (voir p. 3) des tachycardies manipulables (déclenchables par stimulation ventriculaire, prolongées et bien tolérées).

c) Défibrillateur automatique implantable si risque vital par tachycardie mal tolérée ou dégénérant en fibrillation ventriculaire, ou encore si traitement bêtabloquant mal toléré.

3. *Tachycardie ventriculaire en salve, sur cœur sain* : rien ou bêtabloquant ; si palpitations angoissantes ou forme chronique, ablation par courant de radio-fréquence.

4. *Torsades de pointes* : éviter les chocs électriques et tous les anti-arythmiques ; corriger une hypokaliémie et arrêt des drogues incriminées ; effet spectaculaire, mais de courte durée du sulfate de magnésium intraveineux ; accélérer la fréquence cardiaque à 100 battements/min par isoprénaline ou stimulation endocavitaire.

FIBRILLATION VENTRICULAIRE

Désynchronisation complète de l'activité électrique des cellules myocardiques ventriculaires : responsable d'un arrêt circulatoire, c'est la cause la plus fréquente de mort subite. Situations à haut risque : infarctus myocardique aigu ; infarctus myocardique récent et myocardiopathies avec dysfonction ventriculaire gauche sévère (fraction d'éjection < 35 %) ; myocardite aiguë ; faisceau de Kent très perméable par voie antérograde ; cardiopathies héréditaires familiales à expression rythmique (valeur diagnostique des antécédents personnels ou familiaux de mort subite inexpliquée, des anomalies de la repolarisation sur l'électrocardiogramme ou le Holter, stimulation ventriculaire programmée).

Diagnostic

Mort subite par arrêt cardiaque.

Exploration

Enregistrement électrocardiographique de la fibrillation ventriculaire, notamment par les palettes d'un défibrillateur (conservation d'un tracé pour preuve indiscutable de la fibrillation ventriculaire). Possibilité d'asystolie en cas de délai des manœuvres de ressuscitation, le cœur ne repartant en fibrillation ventriculaire qu'après massage et injection intracardiaque d'adrénaline.

Traitement

1. En dehors de l'hôpital, la chaîne de survie repose sur trois gestes : appel du 15, massage cardiaque et choc électrique par défibrillateur automatique ou semi-automatique.

2. Défibrillation par choc électrique externe : ses chances de succès sont d'autant plus grandes qu'il est réalisé plus tôt ; le massage cardiaque (60 à 80 impulsions/min) est indiqué dans l'attente du choc. En cas d'inefficacité, le choc doit être répété après massage et injection intraveineuse d'amiodarone. En cas d'asystolie, continuer le massage et faire une injection IV, intratrachéale voire intracardiaque, d'adrénaline (voir p. 12).

3. Prise en charge post-défibrillation :

a) Nécessité fréquente d'intubation en vue d'une ventilation artificielle avec sédation.

b) Indication très large de la coronarographie en raison de la difficulté du diagnostic d'infarctus, et angioplastie d'une très fréquente lésion thrombotique coronaire.

c) Prise en charge en réanimation : le pronostic dépend avant tout de la durée d'ischémie cérébrale avant massage et des dégâts cérébraux irréversibles.

4. Traitement préventif :

a) Fibrillation ventriculaire certainement accidentelle : traitement selon la cause. Si elle expose à un risque de récurrence, les bêtabloquants et une implantation endocavitaire d'un défibrillateur automatique sont indiqués.

b) Situations à risque : bêtabloquant et/ou indication primaire d'implantation endocavitaire d'un défibrillateur automatique.

MORT SUBITE RYTHMIQUE D'ORIGINE GÉNÉTIQUE

Syn : canalopathies. La cause de la mort subite est une arythmie ventriculaire maligne primitive, sans cardiopathie sous-jacente et d'origine majoritairement génétique. Ces arythmies sont dues à des anomalies de fonctionnement héréditaires des canaux ioniques cardiaques et concernent aussi bien les enfants que les adultes. On distingue les syndromes du QT long, le syndrome de Brugada, le syndrome du QT court et les tachycardies ventriculaires catécholergiques.

Diagnostic

Mort subite récupérée, sans cardiopathie sous-jacente : échocardiogramme et coronarographie normaux.

Antécédents familiaux de mort subite inexplicée.

Explorations

1. Électrocardiogramme : anomalies de la repolarisation (QT long, court et sus-décalage de ST dans les dérivations précordiales droites) et/ou hyperexcitabilité ventriculaire maligne sur l'électrocardiogramme de repos, d'effort et de Holter ; les épreuves de stress, notamment auditif, et de sensibilisation pharmacologique seront réalisées dans des conditions de sécurité maximale.

2. Diagnostic génétique par analyse d'un prélèvement salivaire permettant l'identification des gènes en cause et déjà connus. Cette enquête génétique doit concerner tous les sujets symptomatiques et tous les apparentés qu'ils soient ou non porteurs d'anomalies électrocardiographiques évocatrices.

Traitement

1. Il dépend de l'anomalie génétique identifiée par le phénotype et le génotype, de l'existence ou non de symptômes personnels et familiaux, de l'âge et du sexe du sujet, de l'analyse de l'électrocardiogramme de base et dynamique. Au sein d'équipes pluri-disciplinaires, on discutera la contre-indication formelle ou relative de la pratique sportive, les bêtabloquants et l'implantation d'un défibrillateur automatique.

2. Toute mort subite récupérée expose le patient à un risque de récurrence et justifie l'implantation d'un défibrillateur automatique.

3. Dans les syndromes du QT long, la liste des médicaments allongeant l'intervalle QT doit être remis à tous les porteurs de l'anomalie (www.qtdrugs.org).

BLOC SINO-AURICULAIRE

Syn : déficience sinusale. Bradycardie auriculaire avec persistance d'une réponse auriculaire à la stimulation électrique. Il peut être aigu, transitoire, d'origine iatrogène (amiodarone, bêtabloquant...) ou secondaire à une maladie coronaire (infarctus inférieur), à une maladie infectieuse ou neurologique ; il peut être chronique récidivant, idiopathique ou dans le cadre de malaises vaso-vagaux intriquant les effets de la bradycardie et de la vasoplégie.

Diagnostic

Asthénie, dyspnée, lipothymie et syncope.

Exploration

L'électrocardiogramme, le plus souvent par Holter, montre une bradycardie auriculaire, voire une pause auriculaire avec ou sans échappement ventriculaire. La pause auriculaire peut survenir au décours immédiat d'une tachycardie à l'occasion de sa régularisation (pause post-tachycardie). Le bloc sino-auriculaire peut s'associer à une hyperexcitabilité supraventriculaire dans le cadre d'une maladie rythmique auriculaire.

Traitement

1. Bloc sino-auriculaire aigu : atropine, voire isoprénaline ; entraînement électro-systolique temporaire exceptionnel.
2. Bloc sino-auriculaire chronique :
 - a) asymptomatique, éviter les drogues bradycardisantes ;
 - b) symptomatique, stimulation auriculaire (AAI) ou double-chambre (DDD avec délai AV long) (voir Stimulateurs cardiaques p. 323 pour la signification de ces réglages).

BLOCS AURICULO-VENTRICULAIRES

Principales causes :

1. Blocs aigus (diagnostic difficile nécessitant parfois d'attendre la régression pendant 2 à 3 semaines sous couvert d'un éventuel entraînement électro-systolique temporaire) : infarctus myocardique aigu ; post-opératoire ; médicamenteux ; infectieux (bloc récidivant de la maladie de Lyme).
2. Blocs chroniques : bloc congénital, le plus souvent nodal et très longtemps bien toléré ; blocs secondaires à de nombreuses cardiopathies et maladie de Steinert, collagénoses, amylose, maladie de Chagas, pelvispondylite ankylosante, etc.
3. Bloc dégénératif, du sujet de plus de 60 ans, en général bas situé et souvent paroxystique sur bloc bi- ou trifasciculaire.

Diagnostic

1. Les blocs nodaux sont asymptomatiques en l'absence de bradycardie. Asthénie et dyspnée d'effort des blocs hisiens fréquence-dépendants.
2. Lipothymies et syncopes (syndrome d'Adams-Stokes).
3. Insuffisance cardiaque du pouls lent permanent reflet de la bradycardie.
4. Mort subite si pause prolongée.

Explorations

L'électrocardiogramme de surface (tracés longs) précise les caractères du bloc en fonction du degré et du siège présumé.

1. BAV du 1^{er} degré : simple allongement de l'intervalle PR et siège nodal.

2. BAV du 2^e degré : certaines ondes P ne sont pas suivies de réponse ventriculaire :

a) BAV de type Mobitz I ou périodes de Wenckebach : allongement progressif de l'intervalle PR jusqu'à une onde P bloquée (siège nodal) ;

b) BAV de type Mobitz II : survenue inopinée d'une onde P bloquée (siège hisien ou bas situé) ;

c) Blocs arythmiques 2/1, 3/1 ou 4/1 (siège nodal ou hisien si fréquence-dépendance).

3. BAV du 3^e degré ou bloc auriculo-ventriculaire complet : toutes les ondes P sont bloquées. L'échappement ventriculaire est régulier : il est habituellement fin et fiable si siège nodal ou hisien ; il est large, lent et instable si siège bas situé.

4. L'exploration électrophysiologique du faisceau de His confirme un bloc paroxystique symptomatique mais, sans preuve électrocardiographique : mesure de l'intervalle HV basal et après ajmaline ; dédoublement de l'onde H (hissienne) basale ou avec stimulation auriculaire.

Traitement

1. Bloc aigu symptomatique : entraînement électrosystolique temporaire, préventif si apparition d'un bloc de branche complet au cours d'un infarctus antérieur.

2. Bloc chronique :

a) abstention si bloc nodal des 1^{er} et 2^e degrés et si bloc congénital du 3^e degré bien toléré ;

b) appareillage par stimulateur double chambre asservi (DDDR) dans les autres cas (voir Stimulateurs cardiaques, p. 323, pour la signification de ce réglage).

RÉTRECISSEMENT AORTIQUE

Congénital chez le sujet jeune (orificiel ou non), exceptionnellement rhumatismal, il est dégénératif, calcifié et de fréquence croissante avec l'âge (2,5 à 5,5 % entre 80 et 85 ans).

Diagnostic

1. Symptomatologie d'effort ayant une valeur pronostique : angor (survie moyenne de 5 ans), lipothymies et syncopes (survie moyenne de 2 à 3 ans), dyspnée d'effort (survie moyenne de 2 ans après la 1^{re} manifestation d'insuffisance cardiaque). Possibilités d'embolies calcaires.

2. Souffle systolique éjectionnel (intensité corrélée au débit ; augmenté en post-extrasystolique) avec abolition de B₂.

Explorations

1. Électrocardiogramme : hypertrophie ventriculaire gauche systolique, tardive par rapport à l'hypertrophie échocardiographique.

2. Échocardiogramme : épaississement et calcifications des sigmoïdes aortiques, augmentation de l'épaisseur pariétale et de la masse

myocardique du ventricule gauche, mesure du gradient de pression trans-valvulaire et de la surface aortique (rétrécissement serré si gradient moyen supérieur à 50 mm Hg et surface supérieure à 1 cm²), mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

3. Échocardiogramme de stress (dobutamine) si gradient moyen inférieur à 50 mm Hg et fraction d'éjection basse ou très basse : rétrécissement serré et existence d'une réserve contractile si augmentation simultanée du gradient et de la fraction d'éjection.

4. Coronarographie et écho-Doppler des troncs supra-aortiques systématiques dans le bilan pré-opératoire.

Traitement

1. Remplacement valvulaire chirurgical (voie endovasculaire en cours d'évaluation) :

a) Indication rapide des formes symptomatiques, surtout si insuffisance cardiaque.

b) Formes asymptomatiques : dès l'apparition des premiers signes de mauvaise tolérance, clinique à l'effort ou échocardiographique.

2. Chez le sujet très âgé (> 85 ans), tenir compte de l'espérance de vie spontanée et des fréquentes comorbidités qui augmentent le risque opératoire.

3. La valvuloplastie percutanée n'a que de très rares indications : en présence d'une contre-indication à la circulation extracorporelle, elle permet de temporiser avant de procéder à un éventuel remplacement valvulaire dans un second temps.

INSUFFISANCE AORTIQUE

Selon le caractère récent ou non, distinguer :

1. L'insuffisance aortique chronique, longtemps bien tolérée. Principales variétés : rhumatisme articulaire aigu, dilatation de l'aorte initiale, dystrophie congénitale (bicuspidie, syndrome de Marfan, communication interventriculaire, rupture du sinus de Valsalva à droite plutôt qu'à gauche), spondylarthrite ankylosante, valvulopathie dégénérative, syphilitique.

2. L'insuffisance aortique aiguë par endocardite bactérienne, dissection aortique, traumatisme à thorax fermé.

Diagnostic

1. Souffle diastolique doux, d'intensité décroissante, au bord droit ou gauche du sternum ; souffle systolique éjectionnel et roulement de Flint apical en cas de fuite importante.

2. Les signes périphériques (élargissement de la différentielle et hyperpulsatilité artérielle) traduisent l'importance de la fuite.

3. L'insuffisance aortique aiguë, dont la tolérance est indépendante de l'importance de la régurgitation, se traduit par une diminution de l'intensité du souffle diastolique, le pincement de la différentielle et l'apparition d'un galop avec des signes d'œdème pulmonaire.

Explorations

1. Radiographie thoracique : saillie de l'arc inférieur gauche.

2. Électrocardiogramme : hypertrophie ventriculaire gauche diastolique.

3. Échocardiogramme : évaluation quantitative de la régurgitation, dilatation du ventricule gauche (sauf en cas de forme aiguë récente) avec mesure de sa fraction d'éjection et de ses pressions de remplissage.

4. Coronarographie et écho-Doppler des troncs supra-aortiques systématiques dans le bilan pré-opératoire.

Traitement

1. Surveillance clinique et échocardiographique annuelle des insuffisances aortiques bien tolérées avec fraction d'éjection conservée (> 50 %).

2. Prophylaxie de l'endocardite infectieuse.

3. Vasodilatateur (inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II).

4. Traitement chirurgical avec remplacement valvulaire en cas de mauvaise tolérance clinique et/ou dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection < 50 %).

5. Intervention d'extrême urgence, parfois conservatrice, en cas d'insuffisance aortique aiguë mal tolérée.

RÉTRÉCISSEMENT MITRAL

Complication tardive du rhumatisme articulaire aigu. Ses complications, en rapport avec le degré du rétrécissement, sont :

1. L'hypertension artérielle pulmonaire post-capillaire et son retentissement respiratoire, ainsi que sur les cavités cardiaques droites.

2. La dilatation auriculaire gauche avec ses conséquences rythmiques (fibrillation auriculaire) et thrombotiques (thrombus de l'auricule gauche et embolie systémique).

Les bons résultats de la valvuloplastie mitrale percutanée justifient l'extension de ses indications aux rétrécissements autrefois considérés comme moyennement serrés afin de prévenir la dilatation auriculaire gauche et ses complications.

Diagnostic

Roulement diastolique à renforcement présystolique (disparaissant en fibrillation auriculaire), éclat de B₁ et dédoublement de B₂.

Explorations

1. Radiographie thoracique : saillie de l'arc moyen gauche, débord de l'arc inférieur droit, hypervascularisation pulmonaire.

2. Électrocardiogramme : en rythme sinusal, auriculogramme allongé en D₂ ; fibrillation auriculaire fréquente ; surcharge ventriculaire droite.

3. Échocardiogramme, complété par voie trans-œsophagienne indispensable pour choisir entre chirurgie et valvuloplastie percutanée :

a) épaississement, calcification et rétrécissement par fusion des commissures ;

b) mesure du gradient de pression et évaluation de la surface orificielle ;

c) existence et mécanisme d'une insuffisance mitrale ;

d) évaluation de l'appareil sous-valvulaire mitral (rétraction, fusion, calcification des cordages) ;

e) dilatation de l'oreillette gauche avec contraste spontané et thrombus de l'auricule gauche (voie trans-œsophagienne) ;

f) mesure de la pression artérielle pulmonaire systolique.

Traitement

1. Traitement anticoagulant en cas d'hyperexcitabilité auriculaire documentée, contraste spontané et thrombus auriculaire gauche.

2. Traitement de la fibrillation auriculaire (voir Fibrillation auriculaire, p. 472).

3. Valvuloplastie percutanée :

a) indiquée en cas de sténose serrée (surface mitrale inférieure à $1,5 \text{ cm}^2$) ou modérément serrée pour favoriser un remodelage ventriculaire gauche préventif de la fibrillation auriculaire chronique ;

b) contre-indiquée par un thrombus auriculaire gauche, des calcifications importantes bi-commissurales, une fuite mitrale moyenne à importante, un remaniement sévère de l'appareil sous-valvulaire.

4. Remplacement valvulaire en cas de contre-indication à la valvuloplastie percutanée.

INSUFFISANCE MITRALE

Principales causes : endocardite bactérienne (insuffisance mitrale aiguë par perforation et dysfonction valvulaire), ischémie du pilier postérieur et rupture de cordage, rhumatisme articulaire aigu et prolapsus valvulaire (insuffisance mitrale chronique), insuffisance mitrale fonctionnelle.

Diagnostic

Souffle holosystolique, apexo-axillaire.

Explorations

1. Radiographie thoracique : saillie de l'arc inférieur gauche, hypervascularisation pulmonaire.

2. Échocardiogramme, complété par voie transœsophagienne : précise le mécanisme de la régurgitation et la possibilité de réparation chirurgicale, l'importance de la fuite, le degré de dilatation de l'anneau, la pression de remplissage et la fraction d'éjection du ventricule gauche, la dilatation de l'oreillette gauche, la pression artérielle pulmonaire systolique.

3. Coronarographie et écho-Doppler des troncs supra-aortiques systématiques dans le bilan pré-opératoire.

Traitement

1. Médical : vasodilatateur (inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) et diurétique. Efficace en cas d'insuffisance mitrale organique moyenne et d'insuffisance mitrale fonctionnelle ; améliore transitoirement la tolérance en cas d'insuffisance mitrale aiguë.

2. Chirurgical si insuffisance mitrale aiguë ou chronique sévère ; il s'efforcera d'être conservateur en préférant la plastie avec ou sans anneau au remplacement valvulaire.

SYNDROME DE BARLOW

Syn : prolapsus valvulaire mitral. Anomalie congénitale (autosomique dominante à pénétrance incomplète) caractérisée par une dégénérescence myxoïde avec ballonnisation d'un ou plusieurs des six segments valvulaires (trois segments par valve) et élongation des cordages. Risque de rupture spontanée de cordage, de surinfection bactérienne, voire de mort subite.

Diagnostic

1. Click mésosystolique, souffle typique télosystolique, souffle holo-systolique en cas de rupture de cordage et importante fuite mitrale.

2. Échocardiogramme : recul du point de coaptation des valves en arrière du plan de l'anneau, bombement postérieur d'un ou plusieurs segments précisé par voie transœsophagienne, régurgitation excentrée, image de cordage rompu.

Traitement

1. Prophylaxie de l'endocardite infectieuse en cas de fuite mitrale.
2. Chirurgical : plastie mitrale en cas de fuite volumineuse.

VALVULOPATHIE TRICUSPIDIENNE

1. Rétrécissement tricuspide : rare, rhumatisal, coexistant souvent avec un rétrécissement mitral ou secondaire à une tumeur carcinoïde du grêle et associé à un rétrécissement pulmonaire.

2. Insuffisance tricuspide : d'origine organique par endocardite infectieuse ou fonctionnelle par dilatation du ventricule droit secondaire à une hypertension artérielle pulmonaire pré- ou post-capillaire.

Diagnostic

Signes droits : œdèmes des membres inférieurs. Varices, hépatomégalie et turgescence jugulaire avec expansion systolique en cas d'insuffisance tricuspide.

Explorations

1. L'échocardiogramme identifie les lésions et leur cause.
2. Le cathétérisme droit définit le caractère pré- ou post-capillaire de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Traitement

1. Médical : déplétion hydrosodée ; traitement étiologique de l'insuffisance tricuspide fonctionnelle.

2. Chirurgical conservateur : commissurotomie du rétrécissement tricuspide, plastie de l'insuffisance tricuspide organique volumineuse et mal tolérée (insuffisance hépatique et rénale). Remplacement valvulaire par une hétérogreffe si plastie impossible.

ENDOCARDITES INFECTIEUSES

Plus que la distinction classique entre formes subaiguës (maladie d'Osler) et formes aiguës, il est plus pertinent de distinguer trois catégories d'endocardites :

1. Endocardite du cœur gauche sur valve native, sans ou plus souvent avec valvulopathie préexistante, par un germe d'origine communautaire.

2. Endocardite du cœur droit, associée à une toxicomanie ou d'origine nosocomiale (cathéter intraveineux et sonde de stimulateur cardiaque).

3. Endocardites sur prothèse : précoces (< 2 mois après la chirurgie), par un germe d'origine nosocomiale, leur mortalité dépasse 40 % ; tardives, par un germe d'origine communautaire, elles sont raréfiées par de strictes mesures prophylactiques.

Diminution du rôle du streptocoque et part croissante du *Staphylococcus aureus*.

Diagnostic

1. Fièvre, soit au long cours avec syndrome infectieux discret, soit dans le cadre d'un syndrome septicémique bruyant ; splénomégalie.

2. Majoration d'un souffle connu ou souffle de régurgitation d'apparition récente.

3. Présomption clinique forte basée sur plusieurs arguments :

a) des facteurs favorisants (cardiopathie à risque, prothèse, toxicomanie, syndrome d'immunodépression) ;

b) une porte d'entrée dentaire, digestive (endoscopie) ou infection nosocomiale (cathéter intraveineux et sonde de stimulateur ou défibrillateur cardiaque) ;

c) un purpura conjonctival et purpura nécrotique des extrémités ;

d) des embolies périphériques, notamment cérébrales avec hémiplegie ischémique ou hémorragique fébrile.

Explorations

1. Hémocultures (2 par jour, 3 jours de suite) : indispensables au diagnostic, elles permettent d'isoler le germe (dans l'ordre de fréquence décroissante : staphylocoque, streptocoque et entérocoque, Gram négatif, groupe HACEK...). Possibilité de formes à hémocultures négatives, si prescription intempestive d'une antibiothérapie préalable, et possibilité de souillure surtout si staphylocoque coagulase négative.

2. Électrocardiogramme : répété tous les jours en cas d'abcès septal (bloc auriculo-ventriculaire).

3. Radiographie thoracique : abcès et hypervascularisation pulmonaire.

4. Échocardiogramme à répéter 3 jours plus tard si non contributif, complété systématiquement par voie œsophagienne. Il précise les lésions : perforation, végétation mobile de longueur inférieure ou supérieure à 10 mm, abcès de l'anneau et du septum, désinsertion de prothèse, et évalue l'importance de la régurgitation et son retentissement fonctionnel.

5. Angio-IRM (voire artériographie cérébrale) et échographie de la rate dans le bilan pré-opératoire.

Traitement

1. Antibiothérapie, guidée par la nature du germe et l'antibiogramme avec vérification du pouvoir bactéricide du sérum. Ses principes sont :

a) l'administration de doses fortes par voie intraveineuse ;

b) l'association d'une bêta-lactamine ou vancomycine et d'un aminoside, une triple association bêtalactamine ou vancomycine + gentamicine + rifampicine étant recommandée pour un *Staphylococcus aureus* sur prothèse ;

c) une durée d'au moins 4 semaines.

2. Chirurgie, envisageable de plus en plus précocement.

a) Indications absolues : complications hémodynamiques (œdème pulmonaire), endocardites sur prothèse à *Staphylococcus aureus* ou à germes résistants.

b) Indications relatives : hémocultures restant positives au 7^e jour ou persistance d'une fièvre inexpliquée au 15^e jour malgré une antibiothérapie appropriée, existence d'une végétation volumineuse et mobile (> 10 mm) ou survenue d'une embolie systémique.

c) Contre-indications : état de choc septique, médiastinite, accident vasculaire cérébral hémorragique.

Les endocardites tricuspidiennes sont une non-indication, la guérison étant habituellement obtenue par antibiothérapie.

CARDIOPATHIES CONGÉNITALES

Voir tableau 125.

Mise en garde

Le suivi des cardiopathies congénitales opérées doit se poursuivre au-delà de l'adolescence, tout au long de la vie. Des conseils de prudence doivent être donnés vis-à-vis de toute pratique sportive intensive, même quand la cure chirurgicale est complète avec des résultats anatomiques et fonctionnels satisfaisants. En effet, des complications peuvent survenir tardivement : rythmiques en raison de l'existence et du siège des cicatrices myocardiques (tachycardies atriales et ventriculaires, ainsi que bloc auriculo-ventriculaire), mais aussi hémodynamiques en raison d'une surcharge de pression ou de volume résiduelle.

PÉRICARDITES AIGÜES

Principales causes : inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, collagénoses), infectieuses (tuberculose, pyogènes), néoplasiques, insuffisance rénale terminale, post-radique, virales ou aiguë bénigne, épanchement chronique, non inflammatoire, chyleux ou à cristaux de cholestérol. L'évolution est marquée à court terme par le risque de tamponnade si l'épanchement est hémorragique, purulent ou de constitution très rapide et à long terme par le risque de récurrence si virale et par le risque de constriction si tuberculeuse, infectieuse ou si liquide hémorragique.

Diagnostic

1. Douleur thoracique d'allure angineuse, augmentant à l'inspiration.
2. Fièvre et syndrome inflammatoire.
3. Frottement péricardique : bruit de va-et-vient, de siège variable, fugace.
4. Turgescence jugulaire et hépatomégalie douloureuse si épanchement abondant.
5. Dyspnée, dépression inspiratoire du pouls, hypotension si tamponnade.

Explorations

1. Radiographie thoracique : cardiomégalie et épanchements pleuraux.
2. Électrocardiogramme : sous-décalage de PQ, sus-décalage de ST concave, concordant en standard et diffus en précordial, inversion plus tardive de T, microvoltage si épanchement abondant.
3. Échocardiogramme : décollement péricardique systolo-diastolique circonférentiel de plus de 5 mm, veine cave inférieure dilatée et non dépressible à l'inspiration si épanchement abondant, collapsus des cavités droites si tamponnade.
4. Une biopsie péricardique s'impose pour affirmer une cause infectieuse ou néoplasique.

Tableau 125. — Principales cardiopathies congénitales.

	MALFORMATION	SIGNES CLINIQUES, RADIOLOGIQUES, ÉLECTRIQUES ET ÉCHOCARDIOGRAPHIQUES	CATHÉTÉRISME	ÉVOLUTION ET PRONOSTIC	TRAITEMENT
A*	Rétrécissement aortique valvulaire	Souffle systolique, 2 ^e espace intercostal droit, rude, avec frémissement : 2 ^e bruit aortique diminué ou aboli. Radio : masse ventriculaire gauche augmentée. ECG : surcharge ventriculaire droite. Écho : sigmoïdes remaniées, paroi du VG épaissie.		Durée de vie très variable. Possibilité de syncopes d'effort. Mort subite. Évolution vers l'insuffisance ventriculaire gauche.	Valvulotomie aortique sous CEC
	Rétrécissement pulmonaire valvulaire	Souffle systolique, 2 ^e espace intercostal gauche, rude avec frémissement. 2 ^e bruit diminué ou absent. Radio : arc moyen saillant. Artères pulmonaires grêles. ECG : surcharge ventriculaire droite. Écho : hypertrophie du VD	Hyperpression dans le VD. Pression basse dans l'artère pulmonaire. Image angiographique.	Durée de vie très variable. Évolution vers l'insuffisance ventriculaire droite.	Valvulotomie pulmonaire sous CEC. Dilatation par ballonnet introduit par cathétérisme droit.
	Sténose isémique de l'aorte (coarctation)	Souffle systolique, souvent postérieur, fosse susépineuse. Artères mal ou non perçues aux membres inférieurs, contrastant avec battements amples aux membres supérieurs, HTA aux membres supérieurs. Radio : circulation collatérale artérielle thoracique (encoches costales vasculaires). Hypertrophie du VG, visualisation de la coarctation.	Aspect de sténose à l'aortographie	Possibilité d'insuffisance cardiaque dans les premiers mois de la vie. Souvent longtemps bien tolérée. Risque d'accidents d'hypertension, d'endocardite maligne, etc.	Réssection de la sténose (opération de Crawford) sous CEC avec parfois tube de dacron. Intervention précoce, avant 5 ans (de préférence entre 6 mois et 2 ans).
	Communication intra-auriculaire (CIA)	Souffle systolique, 3 ^e espace intercostal gauche avec dédoublement du 2 ^e bruit au foyer pulmonaire. Radio : arc moyen et artères pulmonaires élargis et expansifs. ECG : bloc incomplet droit. Écho : gros VD avec septum paradoxal. Visualisation de la CIA (bidimensionnelle).	Teneur en O ₂ plus élevée dans le sang de l'oreillette droite que dans celui de la veine cave supérieure. Passage fréquent de l'oreillette droite à la gauche.	Longtemps bien tolérée. Moins bien tolérée quand associée à des anomalies des retours veineux pulmonaires.	Fermeture de la communication sous CEC lorsqu'elle est importante. Fermeture percutanée possible si orifice < 2 cm.

A* : sans shunt.

B* : avec shunt gauche-droit (non cyanogènes).

C* : avec shunt droit gauche (cyanogènes). a. circulation pulmonaire diminuée.

D* : circulation pulmonaire augmentée.

Tableau 125. — Principales cardiopathies congénitales. (suite)

	MALFORMATION	SIGNES CLINIQUES, RADIOLOGIQUES, ÉLECTRIQUES ET ÉCHOCARDIOGRAPHIQUES	CATHÉTÉRISME	ÉVOLUTION ET PRONOSTIC	TRAITEMENT
B*	Communication intraventriculaire (CIV) (maladie de Roger)	Souffle systolique intense, maximum 4 ^e , 5 ^e espaces intercostaux gauches, avec frémissement, se propageant dans toutes les directions. Radio. et ECG peuvent être normaux ou modifiés selon l'importance du shunt. Écho. : hypertrophie ventriculaire droite. Visualisation de la CEC en bidimensionnel.	Teneur en O ₂ plus élevée dans le sang du VD que dans celui de l'oreillette droite. Importance des chiffres de pression dans le VD et l'artère pulmonaire.	Classiquement longtemps bien tolérée, mais peut s'accompagner précocement d'hypertension pulmonaire (évolution sévère, même dès les premiers mois).	Fermeture de la communication sous CEC sauf dans les formes mineures.
	Canal artériel	Souffle continu, à renforcement téléstolique dans le 2 ^e espace intercostal gauche (chez le nourrisson, souffle systolique haut situé sans composante diastolique). Radio. : arc moyen saillant. ECG : normale ou légère surcharge ventriculaire gauche ou combinée.	Teneur en O ₂ plus élevée dans le sang de l'artère pulmonaire que dans celui du VD. Passage de l'artère pulmonaire à l'aorte à travers le canal artériel.	Longtemps bien tolérée, mais risque important d'endocardite maligne lente. Peut être très mal tolérée dès la petite enfance quand s'accompagne d'hypertension pulmonaire.	Section suture du canal artériel.
	Triade de Fallot Rétrécissement valvulaire de l'artère pulmonaire, associé à une CIA et une hypertrophie du VD	Peu ou pas de cyanose. Dyspnée d'effort. Souffle systolique intense avec frémissement, maximum 2 ^e espace intercostal gauche, 2 ^e bruit diminué ou abol au foyer pulmonaire. Radio. : arc moyen saillant, transparence pulmonaire normale, ou accentuée. ECG : surcharge ventriculaire droite.	Hyperpression considérable dans le VD ; pression écrasée dans l'artère pulmonaire. Désaturation du sang artériel périphérique. Angiocardiographie.	Pronostic assez sombre. Évolution parfois rapide ; mais plus souvent relativement tardive (15 à 20 ans) vers l'insuffisance ventriculaire droite irréductible.	Valvulotomie pulmonaire et fermeture de la CIA sous CEC

A* : sans shunt.

B* : avec shunt gauche-droit (non cyanogènes).

C* : avec shunt droit gauche (cyanogènes). a. circulation pulmonaire diminuée.

D* : circulation pulmonaire augmentée.

Tableau 125. — Principales cardiopathies congénitales. (suite)

	MALFORMATION	SIGNES CLINIQUES, RADIOLOGIQUES, ÉLECTRIQUES ET ÉCHOCARDIOGRAPHIQUES	CATHÉTÉRISME	ÉVOLUTION ET PRONOSTIC	TRAITEMENT
C*	Tétrade de Fallot CIV. Rétrécissement de l'artère pulmonaire. Dextroposition de l'aorte. Hypertrophie du VD	Cyanose généralisée avec hippocratisme digital, polyglobulie. Accroupissement, dyspnée. Souffle systolique inconstant. Radio. : concavité de l'arc moyen, pointe relevée, poumons clairs ; en OAG : « fenêtre pulmonaire claire ». ECG : surcharge auriculaire et ventriculaire droite. Écho. : visualisation des anomalies.	Pression élevée dans le VD, égale à celle des artères périphériques. Pression basse dans l'artère pulmonaire. Passage possible de la sonde du VD à l'aorte. Angiocardiographie.	Pronostic sombre, surtout quand il y a atrésie de l'artère pulmonaire. Fréquence des accidents neurologiques, en particulier chez le petit enfant.	Correction complète sous CEC même chez le nourrisson par infundibulectomie pulmonaire (avec si besoin patch d'agrandissement de la voie pulmonaire) et fermeture de la CIV
	Atrésie tricuspidienne Hypoplasie de la tricuspidie, ventricule droit très petit. Association obligatoire de CIA ou CIV pour que la survie soit possible.	Cyanose d'apparition précoce : hippocratisme, polyglobulie, dyspnée. Radio. : Hypoplasie ventriculaire droite. Gros VG. Poumons clairs. ECG : axe électrique dévié à gauche (élément important du diagnostic). Écho. : visualisation des anomalies.	Difficulté ou impossibilité de passage de la sonde dans le VD Angiocardiographie.	Pronostic très sombre (survie maximale de quelques années).	Traitement palliatif : anastomose cavo-pulmonaire.

A* : sans shunt.

B* : avec shunt gauche-droit (non cyanogènes).

C* : avec shunt droit gauche (Cyanogènes). a. circulation pulmonaire diminuée.

D* : circulation pulmonaire augmentée.

Tableau 125. — Principales cardiopathies congénitales. (suite)

	MALFORMATION	SIGNES CLINIQUES, RADIOLOGIQUES, ÉLECTRIQUES ET ÉCHOCARDIOGRAPHIQUES	CATHÉTÉRISME	ÉVOLUTION ET PRONOSTIC	TRAITEMENT
D*	Transposition des gros vaisseaux Aorte naissant du VD, artère pulmonaire du VG. Association obligatoire d'autres malformations pour que la survie soit possible (CIA, CIV, canal).	Cyanose dès la naissance, polyglobulie. Auscultation variable. Radio. : gros cœur, poumons très vascularisés. Gaz du sang : hypoxie isolée rebelle à l'oxygénation. Écho. : visualisation des anomalies.	Angiocardiographie	Pronostic extrêmement sombre. Dans la plupart des cas, survie ne dépassant pas 2 ans.	Correction des anomalies en CEC (opération de Mustard). Palliative chez le nouveau-né : création d'une CIA (opération de Rashkin).

A* : sans shunt.

B* : avec shunt gauche-droit (non cyanogènes).

C* : avec shunt droit gauche (cyanogènes). a. circulation pulmonaire diminuée.

D* : circulation pulmonaire augmentée.

Traitement

1. Acide acétylsalicylique 2 à 3 g par jour, à dose dégressive sur 2 à 3 semaines ; colchicine en cas de récurrence. Éviter les corticoïdes qui favorisent les récurrences.

2. Traitement antibiotique adapté au germe (tuberculose, pyogènes).

3. Ponction évacuatrice par voie rétroxyphoïdienne, sous contrôle radioscopique et/ou échocardiographique en cas de tamponnade. Préférer la biopsie chirurgicale à la ponction ; elle permet l'évacuation complète de liquide péricardique et l'analyse du liquide n'évite pas toujours la biopsie à visée étiologique.

PÉRICARDITE CHRONIQUE CONSTRICTIVE

Complication tardive des péricardites infectieuses (tuberculeuse, purulente), de la radiothérapie et des épanchements péricardiques hémorragiques, notamment post-opératoires.

Diagnostic

Parfois évoqué devant un tableau de cirrhose hypertrophique avec syndrome œdémato-ascitique et d'une hypertension veineuse avec turgescence jugulaire, varices et ulcères variqueux. Souvent très difficile, nécessitant le recours aux techniques d'imagerie moderne.

Explorations

1. Radiographie thoracique : petit cœur, calcifications linéaires à sa face inférieure mieux visibles en incidence oblique.

2. Électrocardiogramme : fibrillation auriculaire, microvoltage, repolarisation anormale.

3. Échocardiogramme : épaissement et calcification du péricarde donnant des échos pluristratifiés ; dilatation des veines sus-hépatiques et caves, mise en évidence de l'adiastolie par Doppler au niveau des valvules mitrale, pulmonaire et tricuspideenne ; analyse par Doppler tissulaire pour distinction avec les myocardiopathies restrictives.

4. Scanner cardiaque plus performant que l'IRM pour l'analyse du péricarde.

5. Cathétérisme droit : adiaastolie avec « dip-plateau » ventriculaire.

Traitement

Exclusivement chirurgical : péricardectomie aussi large que possible. La mortalité opératoire reste élevée (10 %).

MYOCARDITES AIGÜES

Nécrose myocytaire avec ou sans infiltration inflammatoire du myocarde. Causes très nombreuses : virales (la plus fréquente et volontiers accompagnée d'une péricardite), bactériennes, immunologiques (lupus érythémateux disséminé et polymyosite), toxiques, phéochromocytome, auquel on peut rattacher le syndrome de Tako-Tsubo (myocardite de stress). Leur diagnostic devrait être histologique mais la biopsie est rarement contributive. On leur attribue un risque de mort subite par arythmie ventriculaire d'effort. Leur lien éventuel avec les myocardiopathies est inconnu.

Diagnostic

Signes cliniques et électrocardiographiques de péricardite ou d'infarctus du myocarde.

Explorations

1. Élévation enzymatique (troponine et créatine kinase) très modeste, contrastant souvent avec une insuffisance cardiaque sévère (œdème pulmonaire, état de choc) ; présence habituelle d'un syndrome biologique inflammatoire.

2. Échocardiogramme : troubles de la cinétique pariétale mal systématisés, retentissant sur la fraction d'éjection du ventricule gauche s'ils sont diffus ; aspect de sténose médioventriculaire avec dilatation hypokinétique apicale dans le syndrome de Tako-Tsubo.

3. Coronarographie normale.

4. Scintigraphie myocardique au thallium 201 et imagerie par résonance magnétique de grande valeur diagnostique.

À distance, normalisation habituelle de l'échocardiogramme et des autres examens d'imagerie.

Traitement

Symptomatique et, si possible, étiologique. L'arrêt du sport et un traitement bêtabloquant sont recommandés pour prévenir le risque de mort subite, jusqu'à normalisation des signes biologiques d'inflammation.

TUMEURS DU CŒUR

Les tumeurs secondaires, péricardiques ou cardiaques, sont consécutives à une extension par contiguïté et à une diffusion hématogène ou lymphatique. Elles sont diagnostiquées à l'échocardiogramme devant un épanchement péricardique et à l'occasion du bilan d'extension ou de la recherche de métastases d'un cancer primitif.

Parmi les tumeurs primitives, la moins rare est le *myxome de l'oreillette gauche*.

Diagnostic

Évoqué sur les épisodes de syncope positionnelle et, surtout, d'embolie périphérique d'un fragment de tumeur.

Exploration

L'échocardiogramme met en évidence la tumeur pédiculée dont le pied s'attache spécifiquement sur le septum inter-auriculaire.

Traitement

Une chirurgie d'exérèse est à réaliser en urgence en raison du risque embolique. L'examen histologique confirme le caractère myxoïde et bénin de la tumeur. Une surveillance à distance doit être entreprise en raison du risque de récurrence dans l'oreillette gauche ou droite.

DISSECTION AORTIQUE

Syn : anévrisme disséquant. Hématome disséquant la média aortique créant un faux chenal à partir d'une ou plusieurs ruptures intimes. On distingue les dissections aortiques proximales de l'aorte ascendante qui sont chirurgicales et les dissections aortiques distales de l'aorte en aval de la sous-clavière gauche qui sont médicales. Principales causes : hypertension artérielle, syndrome de Marfan.

Diagnostic

1. Douleur thoracique très intense, évoquant l'infarctus, irradiant dans le dos.

2. État de choc, apparition d'un souffle diastolique ou d'un frottement péricardique, asymétrie des pouls et de la pression artérielle.

Explorations

1. Électrocardiogramme : pas de signe d'infarctus ; hypertrophie ventriculaire gauche systolique.

2. Radiographie thoracique : élargissement de l'ombre médiastinale.

3. Échocardiogramme, complété par voie œsophagienne : élargissement du diamètre aortique avec voile ou « flap » intimal séparant les deux chenaux où le sang circule à des vitesses différentes ; passage du flux à travers la déchirure intinale ; régurgitation aortique avec capotage d'une sigmoïde ; épanchement péricardique.

4. Scanner et imagerie par résonnance magnétique apportant des renseignements identiques et précisant l'étendue de la dissection et son extension aux collatérales. Ils sont très performants pour le diagnostic des hématomas intramuraux qui ont la même signification pronostique.

Traitement

1. Dissection de l'aorte proximale. Il s'agit d'une chirurgie d'extrême urgence (risque de mort subite) : prothèse tubulée sus-coronaire avec fermeture de l'aorte initiale sur le tube et colmatage du faux chenal par la colle biologique ; tube valvulé avec réimplantation des coronaires si impossibilité de conserver la valvule aortique ; réimplantation des troncs supra-aortiques. Mortalité avoisinant 50 %.

2. Contrôle soigneux de la pression artérielle.

3. Dissection de l'aorte distale :

a) contrôle strict de la pression artérielle et remplissage vasculaire, mortalité de 30 à 80 % ;

b) surveillance à distance par angio-IRM : évolution vers un anévrisme de l'aorte thoracique descendante et abdominale.

ANÉVRISME DE L'AORTE ABDOMINALE

Dilatation segmentaire de l'aorte sous rénale, supérieure de 50 % par rapport au diamètre normal de l'aorte, avec perte du parallélisme de ses bords. C'est une localisation très fréquente de l'athérothrombose, avec ou sans dissection segmentaire.

Diagnostic

1. Le plus souvent asymptomatique, décelé par un examen systématique ou bilan d'extension de la maladie athérothrombotique : la palpation prudente révèle une masse abdominale, battante et expansive.

2. Parfois révélé par une complication : embolie distale avec ischémie aiguë ou subaiguë de membre, douleur abdominale révélatrice d'un syndrome fissuraire avec anévrisme douloureux à la palpation douce, troubles sphinctériens et claudication fessière (syndrome de Leriche).

Explorations

1. Radiographie abdominale (face et profil) montrant des calcifications pariétales ou échographie visualisant l'anévrisme.

2. Échographie abdominale complétée par un angio-scanner ou une angio-IRM : diamètre de l'anévrisme et extension en hauteur ainsi que sur les artères iliaques, thrombose pariétale, état des artères des membres inférieurs.

3. Aortographie et artériographie des membres inférieurs dans le cadre du bilan décisionnel : résection/prothèse ou endoprothèse percutanée.

4. Écho-Doppler des troncs supra-aortique et coronarographie pour bilan d'extension de l'athérosclérose.

Traitement

1. Simple surveillance échographique annuelle si diamètre inférieure à 40 mm, plus rapprochée si diamètre compris entre 40 et 50 mm.

2. Si diamètre de l'anévrisme supérieur à 50 mm ou si augmentation de diamètre supérieure à 6 mm par an, ainsi qu'en cas d'anévrisme sacculaire dans les formes familiales et chez la femme :

a) Résection/prothèse aortique ou aorto-iliaque si syndrome fissuraire, embolie distale et thrombose pariétale.

b) Dans les autres cas, discuter une endoprothèse percutanée.

ATHÉROTHROMBOSE DES ARTÈRES RÉNALES

Syn : sténose athéromateuse des artères rénales. Fréquente chez le polyvasculaire : marqueur puissant et indépendant du risque cardiovasculaire. Cause habituelle d'hypertension artérielle, d'insuffisance rénale et d'œdème pulmonaire.

Diagnostic

1. Hypertension artérielle : apparition tardive après 50 ans, aggravation récente, résistance au traitement antihypertenseur.

2. Souffle systolique para-ombilical.

Explorations

1. Hypokaliémie, de grande valeur en régime normosodé et en dehors d'un traitement diurétique.

2. Écho-doppler systématique.

3. Artériographie rénale en cas de décision de dilatation/stenting ; sinon angio-IRM ou angio-scanner.

Traitement

Dilatation stenting des sténoses de plus de 60 % (décision pluridisciplinaire) : indication pour faciliter le contrôle tensionnel, pour prévenir les récidives d'œdème pulmonaire et/ou pour stabiliser la fonction rénale.

ARTÉRIOPATHIE OBLITÉRANTE DES MEMBRES INFÉRIEURS

L'un des principaux territoires touchés par l'athérothrombose. Cette localisation reflète une atteinte polyvasculaire et doit être recherchée dans le cadre du bilan d'extension de toute maladie athérothrombotique. La classification de Leriche, basée sur l'expression clinique, distingue quatre stades de sévérité croissante.

Diagnostic

1. Longtemps *asymptomatique (stade I)* décelable par :
 - a) l'abolition d'un ou plusieurs pouls distaux (pédieux, tibial postérieur, poplité) ;
 - b) la présence d'un souffle iliaque, crural ou au canal de Hunter.
2. Les douleurs, habituellement bilatérales, sont le maître symptôme :
 - a) *claudication intermittente (stade II)* : crampe douloureuse dont l'apparition régulière pour le même effort définit le périmètre de marche et dont le siège au mollet, à la cuisse, à la fesse (rechercher une impuissance témoignant d'un syndrome de Leriche par lésion de l'aorte terminale) suggère le niveau des lésions oblitérantes. Le degré d'ischémie peut être apprécié par un test de marche standardisé ;
 - b) *douleurs de décubitus (stade III)*, soulagées par la jambe pendante ; elles témoignent d'une ischémie critique menaçant la vitalité du membre.

Complications

1. Troubles trophiques (*stade IV*), traduction d'une ischémie chronique sévère : pâleur d'élévation et cyanose de déclivité ; plaies creuses, à bords nets, de la face externe de la malléole, péri-unguéales et interdigitales ; gangrène d'un orteil avec sillon d'exclusion en l'absence de surinfection (chez le diabétique).
2. Embolies de cholestérol : orteils pourpres et livedo disséminé.
3. Ischémie aiguë par thrombose sur plaque rompue ou embolie distale : douleur brutale, membre pâle et froid, déficit sensitif avec hyperesthésie cutanée.

Explorations

1. Mesure des pressions artérielles à la cheville (Doppler) : ischémie critique chronique si pression inférieure à 50 mm Hg ; index de pression systolique, par mesure simultanée au bras, anormal si inférieure à 0,90 %.
2. Écho-doppler visualisant et localisant les plaques d'athérome ainsi que le degré de sténose.
3. Aorto-artériographie en cas d'ischémie critique ou de bilan décisionnel pour des lésions invalidantes. Elle tend à être remplacée par l'angio-scanner ou l'angio-IRM.
4. Mesure transcutanée de la pression partielle en oxygène : elle est inférieure à 30 mm Hg lors d'une ischémie sévère.
5. Évaluation des manifestations systémiques (rénales, cardiaques, cérébrales) de la maladie athérothrombotique et de ses facteurs de risque (p. 461).

Traitement

1. Traitement de fond, basé sur cinq mesures :
 - a) marche régulière, 30 à 60 minutes par jour. Réadaptation à l'effort proposée en cas de claudication sévère non revascularisable ;
 - b) arrêt complet et définitif du tabac ;
 - c) contrôle strict du diabète, des troubles lipidiques, de l'hypertension artérielle ;

d) anti-agrégant plaquettaire : acide acétylsalicylique (325 mg) ou clopidogrel (75 mg) ;

e) prévention rigoureuse de tout traumatisme.

2. En cas d'ischémie aiguë : héparinothérapie et thrombolyse, évitant parfois un geste invasif.

3. Revascularisation des artères au-dessus de l'interligne poplité. Elle a trois indications : l'ischémie aiguë, la claudication intermittente invalidante et l'ischémie critique chronique (indication de sauvetage).

a) Thrombo-aspiration ou sonde de Fogarty en cas de thrombus récent.

b) Dilatation/stenting préférable, chaque fois que possible, à la chirurgie.

c) Pontage en privilégiant les veines au matériel prothétique ; thrombo-endartériectomie au niveau du trépied fémoral.

4. Amputation en cas de gangrène, dont le niveau est plus bas s'il est possible de réaliser une revascularisation sus-jacente.

THROMBO-ANGÉITE DE BUERGER

Exceptionnelle ; cause inconnue ; rôle favorisant du tabac du cannabis ; très mauvais pronostic.

Diagnostic

Évoqué chez un homme de moins de 40 ans, grand fumeur, devant l'atteinte des artères proximales des quatre membres et la thrombose de leurs veines satellites (l'atteinte des membres supérieurs est très évocatrice), un syndrome de Raynaud.

Explorations

1. Échocardiographie et pression systolique du gros orteil.

2. Artériographie : aspect grêle des artères distales avec occlusion thrombotique.

Complications

Gangrène distale conduisant à des amputations itératives.

Traitement

1. Arrêt strict et définitif du tabac, bénéfique.

2. Antiagrégant plaquettaire et anticoagulation des poussées ischémiques.

3. Amputation en cas de gangrène.

SYNDROME DU DÉFILÉ THORACO-BRACHIAL

Compression des structures neurovasculaires dans la traversée thoracobra-chiale.

Diagnostic

1. Manifestations vasculaires rares.

2. Manifestations neurologiques : épisodes d'ischémie cérébrale (syncopes, troubles visuels) à déclenchement postural ou à l'effort.

3. Rechercher une cause anatomique (côte surnuméraire).

Explorations

1. Écho-Doppler : abolition du flux aux manœuvres dynamiques.
2. Confirmation par angio-scanner.

Traitement

1. Rééducation de première intention.
2. Chirurgie controversée dans ses indications et ses modalités.

SYNDROME DE L'ARTÈRE POPLITÉE PIÉGÉE

Anomalie d'insertion musculaire ou trouble du développement de l'artère poplitée. Bilatéral dans un tiers des cas.

Diagnostic

1. Claudication intermittente du sujet jeune.
2. Parfois révélé par une ischémie aiguë distale.
3. Abolition d'un pouls distal lors d'une manœuvre dynamique.

Explorations

1. Écho-Doppler avec manœuvres posturales et contre-résistance.
2. Confirmation par angio-IRM ou angio-scanner.
3. Éliminer les autres compressions extrinsèques (tumeur), un kyste adventitial, un syndrome des loges.

Traitement

Levée chirurgicale du piège, avec éventuelle réparation artérielle.

SYNDROME DU LIGAMENT ARQUÉ MÉDIAN

Compression du tronc cœliaque.

Diagnostic

Critères stricts exigés : douleur épigastrique, post-prandiale, avec perte de poids et souffle abdominal.

Explorations

Confirmation par écho-Doppler, angio-IRM ou angio-scanner.

Traitement

Réssection du ligament arqué par laparotomie ou laparoscopie. L'angioplastie stenting n'est pas validée.

ANÉVRISME ARTÉRIEL

Rare, relevant de causes nombreuses : traumatisme, athérome, endocardite bactérienne. Localisation poplitée fréquente. Anévrismes intracrâniens, voir Hémorragie méningée, p. 1174.

Diagnostic

Tuméfaction battante et expansive sur un trajet artériel.

Explorations

Écho-Doppler, artériographie ou angio-IRM.

Traitement

Indications larges de résection chirurgicale en raison du risque de thrombose et d'embolie distale.

EMBOLIES ARTÉRIELLES

Occlusion artérielle aiguë par migration :

a) d'un caillot : rétrécissement mitral, prothèse valvulaire mécanique, infarctus du myocarde, myocardiopathie dilatée plus qu'hypertrophique, trouble du rythme supra-ventriculaire (fibrillation plus que flutter), notamment à l'occasion de sa régularisation spontanée ou par cardioversion, athérome notamment carotidien (voir ischémie cérébrale), anévrisme ;

b) d'un fragment de calcification valvulaire aortique ;

c) d'un fragment de végétation ;

d) d'un fragment de myxome de l'oreillette gauche ;

e) de cristaux de cholestérol au décours d'un cathétérisme, d'une artériographie.

Diagnostic

Évoqué sur les signes d'ischémie aiguë d'un ou plusieurs territoires artériels (membres, infarctus viscéraux).

Explorations

1. Échocardiographie et écho-Doppler carotidien à la recherche d'une lésion emboligène.

2. Holter électrocardiographique.

3. Fond d'œil et biopsie cutanée en cas de suspicion d'embolie de cholestérol.

Traitement

1. Revascularisation si ischémie aiguë périphérique :

a) thrombolyse si embolie crurique (voir Infarctus cérébraux artériels, p. 1173) ;

b) thrombo-aspiration ou artériotomie par sonde de Fogarty si échec de la thrombolyse ou embolie non crurique.

2. Prévention des récurrences :

a) anticoagulation efficace et prolongée si embolie crurique ;

b) contre-indication à l'héparine et aux anti-agrégants plaquettaires si embolie de cholestérol ;

c) traitement de la cardiopathie emboligène.

FISTULE ARTÉRIO-VEINEUSE

Traumatique, complication d'un cathétérisme fémoral ou brachial favorisée par une compression imparfaite et un traitement anticoagulant.

Diagnostic

1. Hématome développé sur une zone de ponction, douloureux, augmentant de volume.

2. Complication locale : compression veineuse ou nerveuse, ischémie aiguë distale. Hématome du psoas, avec psoïtis et paralysie crurale.

3. Masse pulsatile battante, siège d'un thrill et d'un souffle continu.

Explorations

Diagnostic par écho-Doppler.

Traitement

1. Précocement : compression sous contrôle échographique. Éviter la chirurgie, sauf en cas de compression nerveuse ou d'ischémie aiguë.

2. Tardivement : résection chirurgicale.

TUMEURS ET MALFORMATIONS VASCULAIRES

Dysplasies embryonnaires à partir de différents secteurs vasculaires prédominant à la face et aux membres.

1. Hémangiome : d'excellent pronostic si plan et localisé. Il disparaît le plus souvent. Les hémangiomes à grand développement ou géants se compliquent par des signes de microangiopathie (syndrome de Kasabach-Merrit).

2. Malformations artério-veineuses (anévrisme cirsoïde) : pronostic redoutable car hémodynamiquement actives. Traitement relevant d'une décision multidisciplinaire, basé sur l'embolisation associée parfois à une exérèse.

Traitement

Embolisation.

PHÉNOMÈNE DE RAYNAUD

Principales causes : locales (compression carpienne, côte cervicale), toxiques (ergot, bêtabloquants), maladies systémiques (sclérodermie, syndrome de Sharp), cryoglobulinémies.

Diagnostic

1. Crise syncopale, provoquée par le froid, évoluant en trois phases : syncopes blanches puis bleue, associées à des paresthésies, phase terminale hyperhémique avec douleur cuisante.

2. L'unilatéralité des troubles évoque une cause loco-régionale (côte cervicale, canal carpien) ou professionnelle ; l'atteinte du pouce évoque un phénomène de Raynaud secondaire.

3. Troubles trophiques ischémiques des doigts en cas d'évolution prolongée.

Explorations

1. Radiographie des mains et des ceintures scapulaires.

2. Recherche d'une cause systémique (capillaroscopie unguéale), toxique, cryopathique.

Traitement

Étiologique si une cause est décelée. Symptomatique : protection contre le froid ; inhibiteurs calciques.

ACROCYANOSE

Diagnostic

Cyanose et moiteur permanentes des mains, aggravées par le froid.

Traitement

Protection contre le froid.

ÉRYTHROMÉLALGIE

Diagnostic

Crises de vasodilatation douloureuse des extrémités, calmées par le froid.

Traitement

Acide acétylsalicylique, bêtabloquant.

PHLÉBITE

Syn : thrombose veineuse profonde. Le pronostic est dominé par le risque d'embolie pulmonaire et de mort subite. Elle est multifactorielle :

1. Stase veineuse, facteur principal et généralement déclenchant : immobilisation prolongée, alitement, immobilisation sous plâtre, post-opératoire, voyage (syndrome de la classe économique), compression du petit bassin.

2. Hypercoagulabilité (cancer, syndrome inflammatoire, polyglobulie, œstrogènes).

3. Thrombophilies constitutionnelles (p. 740) à rechercher en cas d'antécédents familiaux de phlébites chez un sujet jeune ou récidivantes.

Phlébite superficielle : inflammation d'une veine superficielle, sans gravité, traitement anti-inflammatoire en pommade.

Diagnostic

Souvent difficile. Évoqué sur :

1. Les circonstances favorisant, une fébricule chez un patient alité.

2. Les signes locaux : douleur du mollet réveillée par la dorsiflexion du pied, œdème rétromalléolaire unilatéral.

Explorations

1. Augmentation des D-dimères : excellente valeur prédictive négative.

2. Écho-Doppler veineux, indispensable au moindre doute : visualisation du thrombus (occlusif ou non), dilatation et incompressibilité veineuse d'amont.

Traitement

1. Préventif : lever précoce, héparine de bas poids moléculaire si immobilisation prolongée.

2. Curatif : au moindre doute, héparine de bas poids moléculaire avec relais immédiat par antivitamine K. Lever après obtention d'une anticoagulation efficace.

3. Le maintien et la durée de ce traitement dépendent des explorations :

a) arrêt si absence de confirmation ultrasonore ;

b) 3 à 6 mois si phlébite occasionnelle ;

c) « à vie » si phlébite récidivante ou thrombophilie constitutionnelle.

4. Port de bas de contention jusqu'à disparition des signes hémodynamiques de ralentissement circulatoire.

INSUFFISANCE VEINEUSE CHRONIQUE

Complication d'une insuffisance valvulaire spontanée ou d'une thrombose veineuse profonde insuffisamment traitée. Maladie invalidante ayant un important impact socio-économique.

Diagnostic

1. Jambes lourdes, douloureuses.

2. Varicosités et télangiectasies (inconvenient esthétique).

3. Varices à l'inspection et à la palpation en position debout.

4. Œdème mou à caractère longtemps postural.

5. Troubles trophiques : dermatite purpurique ou hémorragique, eczéma, hypodermite, ulcères sus- et sous-malléolaires internes, superficiels, à bords irréguliers, à fond rouge et bourgeonnant.

Explorations

Écho-Doppler veineux visualisant les reflux veineux et l'état hémodynamique veineux profond.

Traitement

1. Préventif, capital dans la prise en charge d'une thrombose veineuse profonde : port de bas de contention de classe III pendant 2 ans en cas de thrombose proximale, prévention des traumatismes et préservation de la mobilité de la cheville.

2. Règles hygiéniques, compression élastique, soins locaux en cas d'ulcères en évitant l'antibiothérapie locale non dirigée. Veinotropes et cures thermales d'efficacité équivoque.

3. En cas de varice : sclérothérapie conventionnelle, traitement endovasculaire, chirurgie.

Tsunami

Maladies de l'appareil respiratoire

par I. Caubarrère

HÉMOPTYSIE

Émission de sang sous-glottique d'origine artérielle bronchique, plus rarement artérielle pulmonaire.

Principales causes

Cancer bronchique, tuberculose pulmonaire, dilatation des bronches, infarctus pulmonaire, pneumopathies bactériennes nécrosées, aspergillome intracavitaire, hémorragies intrapulmonaires (syndrome de Goodpasture, hémosidérose pulmonaire idiopathique), cardiopathies gauches (rétrécissement mitral) avec hypertension artérielle pulmonaire post-capillaire.

Traitement

Terlipressine IV : 1,5 mg toutes les 4 à 6 heures. L'embolisation des artères bronchiques est indiquée dans les hémoptysies abondantes et/ou répétées.

ŒDÈME PULMONAIRE

Accumulation de fluides dans le tissu interstitiel, puis les alvéoles, à l'occasion d'une augmentation de la perméabilité du capillaire alvéolaire. Deux mécanismes différents :

1. Œdème hémodynamique, par augmentation de la pression capillaire : cardiopathies gauches.
2. Œdème lésionnel (syn : syndrome de détresse respiratoire aiguë) par atteinte de l'endothélium capillaire : infections, intoxications par paraquat ou héroïne.

Diagnostic

Basé sur :

1. Une toux et dyspnée d'effort, une orthopnée (si œdème hémodynamique), puis en l'absence de traitement une polypnée avec suffocation et expectoration mousseuse.
2. Des râles crépitants dans les deux champs pulmonaires.

Explorations

1. Cliché thoracique : opacités bilatérales à prédominance péri-hilaire, pommelées ou réalisant un granité diffus (syndrome alvéolaire).
2. Gaz du sang : hypoxémie avec hypocapnie ou hypercapnie dans les formes graves.

Traitement

Oxygénothérapie à fort débit. Vasodilatateurs. Salidiurétiques à action rapide en injection IV (furosémide). Dopaminergiques (dopamine et dobutamine par voie IV). Ventilation assistée à pression expiratoire positive dans les formes défavorables.

SYNDROMES MÉDIASTINAUX

Ils traduisent l'éventuelle compression des organes du médiastin par une tumeur, des adénopathies.

Diagnostic

Évoqué devant des manifestations compressives diverses :

1. Des manifestations neurologiques : hoquet, paralysie phrénique, paralysie récurrentielle (dysphonie), syndrome de Claude Bernard Horner, atteinte des racines C8-D1 (syndrome de Pancoast-Tobias).
2. Des manifestations vasculaires : syndrome de compression cave supérieure avec œdème de la partie supérieure du thorax (« en pélerine »), bouffissures du visage, circulation collatérale prédominant dans les 2/3 supérieurs du thorax.
3. Des manifestations digestives : dysphagie.
4. Des manifestations trachéobronchiques : dyspnée.
5. Des manifestations extra-thoraciques : hippocratisme digital, myasthénie.

Explorations

1. Radiographie thoracique et tomodensitométrie thoracique permettent de distinguer, selon la localisation et l'aspect :

- a) Les tumeurs du médiastin antérieur : goitre, tumeur thymique, dysembryome bénin ou malin, kyste pleuro-péricardique.
 - b) Les tumeurs du médiastin moyen : kystes bronchogéniques et surtout adénopathies médiastinales sarcoïdiques (opacités denses, homogènes, polycycliques, bilatérales et symétriques non compressives), tuberculeuses (opacités denses, hilaires ou sus-hilaires, ou latéro-trachéales, unilatérales et asymétriques, possiblement compressives, avec éventuelles fistules ganglio-bronchiques visibles en fibroscopie bronchique), tumorales (carcinomes bronchiques, lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens).
 - c) Les tumeurs du médiastin postérieur : neurinomes, méningocèles.
2. Fibroscopie bronchique, médiastinoscopie, médiastinotomie permettent les prélèvements histologiques.

PLEURÉSIES À LIQUIDE CLAIR

Syn : pleurésies sérofibrineuses. Liquide pleural sérofibrineux, riche en protéines (distinction avec les liquides de type transsudat).

Principales causes

1. Infectieuses : tuberculose pleurale (voir p. 515).
2. Néoplasiques : pleurésies tumorales (voir ci-dessous).
3. Réactionnelles : embolie pulmonaire, pancréatites et faux kystes du pancréas, syndrome de Dressler.

4. Maladies inflammatoires : polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé.

5. Médicaments : dérivés de l'ergot de seigle, bêtabloquants, cytostatiques et pleurésies dans le cadre de lupus induit (isoniazide, hydralazine, voir p. 1001).

PLEURÉSIES BACTÉRIENNES

Elles sont généralement réactionnelles à un foyer pneumonique, plus rarement constituent un foyer infectieux secondaire d'une septicémie. Elles surviennent sur un terrain fragilisé : éthyisme, immunodépression, néoplasie thoracique, carcinome laryngé et œsophagien.

Diagnostic

1. Toux, douleur hémithoracique pénible, dans un contexte d'infection sévère.

2. Matité, murmure vésiculaire absent.

Explorations

1. Ponction de plèvre : liquide louche ou purulent, riche en polynucléaires altérés. Le germe responsable est rarement présent à l'examen direct.

2. Les hémocultures peuvent être positives.

Traitement

Antibiothérapie urgente, fondée sur un raisonnement probabiliste, puis sur les données de l'antibiogramme. Le cloisonnement progressif de la plèvre peut imposer la mise en place d'un drainage pleural.

PLEURÉSIES TUMORALES

1. Primitives (mésothéliome) : exposition à l'amiante souvent très ancienne dans 80 % des cas.

2. Secondaires : cancers bronchiques, mammaires, digestifs, lymphomes non hodgkiniens, etc.

Diagnostic

Épanchement pleural douloureux, hémorragique, rapidement reconstitué après évacuation pleurale.

Explorations

1. Cliché thoracique : aspect polylobé de la plèvre ; plaques pleurales calcifiées fibro-hyalines très évocatrices d'une exposition à l'amiante.

2. Biopsie pleurale à l'aiguille ou par thoracoscopie. La distinction entre mésothéliome et adénocarcinome pleural n'est pas toujours simple.

Évolution

Grave, dominée par des douleurs thoraciques, l'insuffisance respiratoire liée à la pachypleurite engainante ou à l'épanchement liquidien récidivant.

Traitement

Palliatif : symphyse pleurale chirurgicale ; chimiothérapie (résultats variables selon le type de cancer primitif concerné, décevante en cas de mésothéliome).

PNEUMOPATHIES AIGÜES

Elles sont d'origine bactérienne, virale, plus rarement parasitaire ou fongique.

Les pneumopathies sont classées selon des critères qui déterminent leur approche diagnostique et thérapeutique : le sujet concerné, sain ou immunodéprimé ; le caractère localisé ou diffus de la pneumopathie.

Orientation diagnostique et thérapeutique :

1. Pneumopathie *localisée* d'un *sujet sain*, d'origine bactérienne ou virale : *traiter par antibiothérapie probabiliste*.

2. Pneumopathie *localisée* ou *diffuse* d'un *sujet immunodéprimé*, d'origine bactérienne, virale, fongique et parasitaire, graves et extensives : *prise en charge hospitalière*. Leur diagnostic repose sur l'analyse du contexte immunohématologique et l'identification bactériologique en milieu hospitalier pour un traitement antibiotique adapté (prélèvement par fibroscopie bronchique avec aspiration et/ou lavage alvéolaire).

3. Pneumopathies *diffuses*, qu'elles surviennent chez un sujet sain ou un sujet immunodéprimé : nécessitent une *surveillance hospitalière*, en raison du risque d'insuffisance respiratoire.

PNEUMOPATHIES AIGÜES BACTÉRIENNES DE L'ADULTE SAIN

Syn : pneumopathies communautaires, pneumonies. Rôle favorisant d'une infection virale antérieure, d'un foyer dentaire, sinusien ou oto-rhinolaryngologique associé. Récidivantes dans le même territoire, elles suggèrent une cause locale (carcinome bronchique, dilatation des bronches).

Diagnostic

Basé sur :

1. Un début brutal avec fièvre à 39-40 °C, des frissons, des douleurs thoraciques, une toux sèche puis productive.

2. Un foyer clinique de condensation pulmonaire franc.

3. Des manifestations extrathoraciques sont possibles : digestives, méningo-encéphaliques, cutanées ; elles peuvent avoir valeur d'orientation vers un germe particulier (voir ci-dessous).

Explorations

1. Clichés thoraciques : opacité dense de type alvéolaire avec bronchogramme aérique, systématisée, lobaire ou segmentaire, non rétractée.

2. Hémogramme : polynucléose neutrophile.

I. PNEUMONIE À STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE (PNEUMOCOQUE)

Particularités

1. Cliniques : brutalité du début, altération de l'état général, présence d'un herpès péri-labial.

2. Biologiques : positivité des hémocultures ; la détection de l'antigène urinaire a l'intérêt de sa rapidité et de sa persistance sous antibiothérapie.

3. Microbiologiques : résistance possible à l'érythromycine et apparition de souches de sensibilité réduite ou résistante à la pénicilline.

4. Évolutives : des formes graves s'observent chez les sujets fragilisés (voir ci-dessous) et les splénectomisés (voir p. 688).

Traitement

Amoxicilline : 3 g/24 h (urgence thérapeutique).

II. PNEUMONIE À HEMOPHILUS INFLUENZAE

Particularités

1. Cliniques : fréquence d'une bronchopathie chronique sous-jacente, caractère diffus de la pneumopathie.

2. Microbiologiques : sécrétion possible de bêta-lactamase par le germe.

Traitement

Association ampicilline-acide clavulanique, ou céphalosporine de 3^e génération.

III. PNEUMONIE À MYCOPLASMA PNEUMONIAE, CHLAMYDIAE, RICKETTSIES

Particularités

1. Cliniques : début progressif, précédé de manifestations ORL, extra-respiratoires (hémolyse par agglutinines froides, voir p. 700).

2. Épidémiologiques : caractère épidémique très marqué.

3. Biologiques : sérologies spécifiques.

Traitement

Macrolides.

IV. PNEUMONIE À LEGIONELLA PNEUMOPHILA

Particularités

1. Épidémiologiques : germe ubiquitaire, présent dans les systèmes de climatisation et les conduites d'eau.

2. Cliniques : les manifestations digestives (diarrhée), neurologiques (réaction méningée) accompagnent parfois la pneumopathie.

3. Biologiques : antigénémie urinaire et positivité du test sérologique par immunofluorescence indirecte.

Traitement

Macrolides, quinolones.

PNEUMOPATHIES AIGÜES BACTÉRIENNES SUR TERRAINS FRAGILISÉS

Urgence médicale. Elles sont particulières par leur évolution rapidement extensive aux deux poumons et désaturante avec insuffisance respiratoire aiguë mettant en jeu le pronostic vital. Les germes en cause sont habituellement non ou faiblement pathogènes chez le sujet sain (germes opportunistes).

I. SUJETS ALCOOLIQUES, DIABÉTIQUES, FRAGILISÉS (SÉJOUR HOSPITALIER)

Particularités

1. Étiologiques : rôle des troubles de déglutition.
2. Cliniques : sémiologie torpide évoquant une affection tumorale, fréquence du caractère suppuré de la pneumopathie avec image hydro-aérique parenchymateuse et extension possible à la plèvre.
3. Microbiologiques : responsabilité des entérobactéries, du bacille pyocyanique, des germes anaérobies et du staphylocoque doré. Les actinomycoses anaérobies et les nocardioses aérobies peuvent être associées à des localisations cérébrales et musculaires.

Traitement

Amoxicilline-acide clavulanique ou amoxicilline-métronidazole.

II. SUJETS GRANULOCYTOPÉNIQUES

Particularités

1. Cliniques : les signes cliniques, radiographiques et l'évolution sont directement liés à l'importance de la neutropénie et sa durée. En l'absence de neutrophiles, l'œdème inflammatoire n'évolue pas vers la suppuration. Celle-ci peut être brutale lors de la phase de récupération (risque d'abcédation aiguë).
2. Microbiologiques : les germes sont d'origine digestive et cutanée.

Traitement

Antibiothérapie probabiliste vis-à-vis des germes d'origine digestive. Si neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$, associer une bêta-lactamine et un aminoside par voie veineuse.

III. SUJETS EN ÉTAT D'IMMUNODÉPRESSION

Particularités

1. Le déficit en lymphocytes T est secondaire à certains traitements antitumoraux (fludarabine, alemtuzumab, irradiations larges), à la corticothérapie prolongée, aux traitements anti-rejet des greffes d'organes, et plus rarement à un déficit immunitaire primitif (voir p. 688). Il favorise l'apparition d'infections variées, bactériennes, fongiques, virales, parasitaires ou tuberculeuses. La distinction de ces différentes infections n'est pas toujours aisée. Elle requiert la mise en œuvre de procédés d'isolement microbiologiques (lavage alvéolaire) et des examens sérologiques.
2. Le déficit en lymphocytes B est secondaire aux hémolymphopathies telles que la leucémie lymphoïde chronique, le myélome multiple et aux déficits congénitaux de l'immunité humorale. L'hypogammaglobulinémie qui en résulte favorise les infections bactériennes, et notamment respiratoires aiguës et chroniques (bronchectasies).

Traitement

Adapté à l'agent causal.

IV. PNEUMOPATHIES INFECTIEUSES COMPLIQUANT L'INFECTION VIH

Particularités

Principalement microbiologiques : pneumocystose, infections à cytomégalovirus, cryptococcose pulmonaire, tuberculose, histoplasmosse américaine et histoplasmosse africaine (voir chacun de ces mots). Il peut s'agir aussi de pneumonie bactérienne à pneumocoque récidivante.

Traitement

Adapté à l'agent causal.

PNEUMOPATHIES VIRALES

Dominées par la grippe (*myxovirus influenzae* ; groupes A, B, C, D) et *myxovirus para-influenzae*. Ces infections virales rendent compte de 30 % des infections hivernales des voies aériennes supérieures et bronchiques et peuvent se compliquer de pneumopathies. Des formes graves, mortelles, sont possibles.

Autres virus : le virus respiratoire syncytial chez le nourrisson, qui est responsable de bronchiolites obstructives (voir p. 1460) ; l'adénovirus ; les virus de la varicelle, de la rougeole, plus rarement depuis la disponibilité de la vaccination.

Diagnostic

Basé sur :

1. Le contexte épidémique.
2. Le début progressif avec fièvre, malaise, courbatures, myalgies.
3. Les opacités atypiques, non systématisées, nodulaires et réticulo-nodulaires ou infiltratives.

Explorations

Les examens virologiques ont un intérêt épidémiologique et ne sont pas réalisés dans la pratique courante.

Traitement

Préventif : vaccination antigrippale, systématiquement proposée aux sujets d'âge supérieur à 65 ans.

PNEUMOPATHIES À CYTOMÉGALOVIRUS

S'observent chez les sujets immunodéprimés (greffes d'organes, syndromes d'immunodéficience humaine, déficits immunitaires cellulaires congénitaux, traitements immunosuppresseurs) (voir Infections opportunistes, p. 749).

Diagnostic

Repose sur la mise en évidence des inclusions cytomégaloïques au lavage alvéolaire et les signes témoignant de la réplication virale (antigénémie, virémie, voir pp. 1574 et 1583).

Traitement

Ganciclovir, foscarnet.

ASPERGILLOSE BRONCHO-PULMONAIRE

La plus fréquente est due à *Aspergillus fumigatus* (ou parfois *A. niger*), champignon ubiquitaire saprophyte des voies respiratoires supérieures, susceptibles de contaminer le poumon et de se comporter soit comme un allergène, soit comme un agent infectieux.

Distinguer :

1. l'*aspergillose broncho-pulmonaire allergique*, expression bronchique de l'hypersensibilité aspergillaire chez le sujet immunocompétent ;
2. l'*aspergillome* lié à la colonisation d'une cavité préexistante par le champignon ;
3. l'*aspergillose invasive*, maladie de très haute gravité chez le sujet immunoincompétent.

I. ASPERGILLOSE BRONCHO-PULMONAIRE ALLERGIQUE

Syn : asthme aspergillaire. Observé chez les sujets atopiques.

Diagnostic

Évoqué sur des infiltrats labiles à éosinophiles. Les filaments mycéliens peuvent être présents dans l'expectoration et les précipitines anti-aspergillaires sont positives. Le taux d'IgE est élevé.

Traitement

Bêta-2-mimétiques locaux, corticoïdes locaux et systémiques.

II. ASPERGILLOME

Résulte de la colonisation d'une cavité préexistante (kystes, bulles, dilatations des bronches, caverne tuberculeuse).

Diagnostic

Hémoptysies, image caractéristique en « greflot ». Présence d'un taux élevé de précipitines anti-aspergillaires.

Traitement

Exérèse chirurgicale.

III. ASPERGILLOSE INVASIVE

Complication des neutropénies prolongées et des déficits immunitaires congénitaux ou acquis, des greffes d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques. Mortalité des cas déclarés supérieure à 50 %.

Diagnostic

Fièvre, douleurs thoraciques. Radiologiquement, opacités plus ou moins systématisées, au sein desquelles on observe des modifications radiographiques typiques (croissant clair). La recherche de filaments mycéliens doit être faite par fibroscopie bronchique avec aspiration et lavage alvéolaire (coloration de Grocott). L'étude de l'antigénémie anti-aspergillaire fournit un argument de présomption, mais non de certitude.

Traitement

Voriconazole IV ou per os en premier choix, puis caspofungine IV, posaconazole, amphotéricine B (voir Aspergillose, p. 837).

CRYPTOCOCCOSE PULMONAIRE

Complice les déficits cellulaires T et représente la localisation pulmonaire d'une cryptococcose disséminée (voir p. 839).

Diagnostic

1. Tableau de pneumopathie interstitielle fébrile.
2. Positivité de l'antigénémie cryptococcique.
3. Mise en évidence du cryptocoque par le lavage alvéolaire.

Traitement

Voir Cryptococcose, p. 839.

CANDIDOSE

Exceptionnelle au niveau du poumon et uniquement chez les immunodéprimés (voir pp. 750 et 838).

Diagnostic

Repose sur la mise en évidence de *Candida* dans les sécrétions bronchiques : leur valeur diagnostique est restreinte aux cas où le prélèvement a été fait par un prélèvement bronchique protégé.

Traitement

Amphotéricine B, itraconazole.

TUBERCULOSE

Manifestations thoraciques ou générales dues au bacille de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*), agent principal des différentes formes de tuberculose humaine.

Voir ci-dessous les formes endothoraciques de la tuberculose et Méningite tuberculeuse (p. 1184), Tuberculose uro-génitale (p. 902), Tuberculose utéro-annexielle (p. 1348), Tuberculose intestinale (p. 581), Tuberculose péritonéale (p. 623), Adénopathie tuberculeuse (p. 683), Tuberculose miliaire (p. 514), Tuberculose articulaire (p. 1105), Maladies professionnelles (tableaux 40 du régime général et 16 du régime agricole).

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire.

INFECTION TUBERCULEUSE

Syn : primo-infection tuberculeuse. Conséquence du premier contact d'un sujet anergique avec le bacille de Koch. Elle est précoce dans les pays de prévalence tuberculeuse élevée, tardive quand la prévalence de l'infection est basse. L'infection expose au risque d'évolution vers la maladie tuberculeuse.

Diagnostic

Infection asymptomatique dans la grande majorité des cas.

Explorations

1. Seule la conversion de la réaction cutanée à la tuberculine permet d'affirmer le diagnostic : une papule (> 5 mm) apparaît 72 heures après une injection intradermique de 5 unités de tuberculine purifiée.

Attention ! La positivité de la réaction cutanée chez un sujet ayant été vacciné par le BCG n'a pas de valeur diagnostique en ce qui concerne l'infection tuberculeuse si la papule est d'un diamètre inférieure à 15 mm.

2. Le dosage de l'interféron gamma (voir Diagnostic des infections tuberculeuses, p. 1562) est proposé en remplacement de l'intradermoréaction dans les enquêtes autour d'un cas, lors de l'embauche des professionnels de santé, et pour déceler la présence éventuelle de la maladie avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF-alpha (voir p. 13).

Traitement

1. Chez l'enfant : traitement par isoniazide et rifampicine pendant 3 mois.

2. Chez l'adulte : traitement par isoniazide pendant 6 mois.

TUBERCULOSE PULMONAIRE

Elle résulte soit d'une infection exogène à partir d'un sujet contagieux, soit d'une réinfection endogène à partir de bacilles persistant après une infection tuberculeuse. Les multirésistances (à la rifampicine et à l'isoniazide) représentent en France 1 % des cas. Leur étude bactériologique et moléculaire et leur traitement doivent être menés dans un centre de référence.

Diagnostic

1. Examen radiologique systématique chez un sujet asymptomatique.
2. Toux, hémoptysie, fièvre, asthénie, amaigrissement, sueurs nocturnes ne sont ni constants ni spécifiques.
3. L'examen clinique est pauvre et le diagnostic repose sur les données radiographiques et bactériologiques.

Explorations

1. Radiographie thoracique : opacités à type d'infiltrats, de nodules, de cavernes, uni- ou bilatérales, siégeant dans les territoires apico-dorsaux des lobes supérieurs le plus souvent, ou des lobes inférieurs plus rarement (segment de Fowler). Au cours de l'évolution, surviennent des rétractions des territoires concernés avec formation de calcifications parenchymateuses, de dilatations des bronches et de cavités résiduelles avec emphysème para-cicatriciel.

2. Bactériologie : le Bacille de Koch est mis en évidence par l'examen direct et en culture sur milieu de Lowenstein (30 à 40 jours) à partir de l'expectoration, du liquide de tubage gastrique (où il se maintient en raison de ses propriétés d'acido-alcool-résistance), des sécrétions bronchiques et du liquide de lavage alvéolaire (fibroscopie bronchique). La culture sur milieu liquide pousse en 2 semaines en moyenne.

3. Les techniques de biologie moléculaire ont pour intérêt leur rapidité de réponse pour l'étude des résistances.

Traitement

Antituberculeux (voir Traitement de la tuberculose ci-dessous).

TUBERCULOSE MILIAIRE

Conséquence de la dissémination hémotogène du bacille tuberculeux réalisant de multiples granulomes épithélio-giganto-cellulaires de 1 à 2 mm de diamètre dans tout l'organisme. Peu fréquente actuellement, elle est généralement méconnue, de diagnostic et de traitement trop tardifs.

Diagnostic

1. Manifestations cliniques peu spécifiques, mais traduisant une infection sévère avec fièvre, amaigrissement, anorexie, insuffisance respiratoire progressive.

2. Des signes neurologiques en rapport avec une éventuelle atteinte méningée, une hépatomégalie, des adénopathies, une splénomégalie, des épanchements pleuraux et péricardiques témoignent de la diffusion de la maladie tuberculeuse.

3. Le tubercule de Bouchut s'observe au fond d'œil. Il est rare, mais spécifique.

Explorations

1. Cliché pulmonaire : opacités de 1 à 2 mm en « grains de mil », régulièrement réparties dans les deux champs pulmonaires, difficilement visibles, parfois absentes au début.

2. La présence du bacille de Koch à l'examen direct de l'expectoration est exceptionnelle.

3. Une pancytopenie témoigne de la diffusion de la tuberculose au système hématopoïétique : la mise en évidence de lésions granulomateuses par biopsie médullaire (inconstantes) ou biopsie hépatique (quasi constantes) représente un argument diagnostique important.

Traitement

Mise en route urgente d'un traitement antituberculeux (voir Traitement de la tuberculose ci-dessous).

TUBERCULOSE GANGLIONNAIRE MÉDIASTINALE

La tuberculose ganglionnaire s'observe plus souvent chez les sujets originaires d'Afrique et d'Asie. Les localisations ganglionnaires cervicales en sont généralement satellites.

Diagnostic

Le plus souvent asymptomatiques et d'expression radiographique isolée.

Explorations

1. Radiographie thoracique : opacités médiastinales homogènes, denses, polylobées, volontiers unilatérales et asymétriques, éventuellement associées à des signes de compression bronchique (atélectasies).

2. La positivité des prélèvements bactériologiques est exceptionnelle et le diagnostic repose sur l'aspect endoscopique (éventuelle fistulisation bronchique) et la présence de granulomes épithélioïdes sur les biopsies bronchiques.

3. La médiastinotomie ou la médiastinoscopie pour une étude histologique des ganglions sont justifiées en cas de négativité des examens précédents.

Traitement

Antituberculeux (voir Traitement de la tuberculose ci-dessous).

TUBERCULOSE PLEURALE

Responsable d'une pleurésie séro-fibrineuse sans particularité clinique ou biologique.

Diagnostic

Syndrome d'épanchement pleural liquidien, unilatéral.

Explorations

1. Thoracentèse : liquide citrin, exsudatif, lymphocytaire.

2. Granulome tuberculeux sur la biopsie de plèvre.

3. Le bacille de la tuberculose est exceptionnellement décelé dans les cultures à partir du liquide pleural.

Traitement

Antituberculeux (voir Traitement de la tuberculose ci-dessous).

TUBERCULOSE DE L'IMMUNODÉPRIMÉ

Favorisée par le déficit cellulaire T (corticothérapie prolongée, chimiothérapie antitumorale, transplantation d'organes, infection VIH, traitements immuno-suppresseurs, anti-TNF alpha).

Diagnostic

1. Difficile, en raison de manifestations peu typiques et de la présence d'autres infections liées à l'immunodépression.
2. Pauvreté symptomatique, tant clinique que radiographique.
3. Négativité des réactions cutanées tuberculiniques (anergie).
4. Discrétion, voire absence, des lésions histologiques spécifiques de tuberculose (formes « aréactives »).
5. Fréquence des formes extra-pulmonaires.

Complications

Évolution grave possible avec insuffisance respiratoire, atteinte neuroméningée et multiviscérale.

Traitement

Antituberculeux (voir Traitement de la tuberculose ci-dessous).

TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

Tout sujet contagieux (présence du BK à l'examen direct et/ou en culture) doit être isolé pendant au moins les deux premières semaines du traitement.

Médicaments usuels

1. Isoniazide (Rimifon) : antituberculeux majeur (5 mg/kg/j chez l'adulte, 10 mg/kg/j chez l'enfant de moins de 2 ans).
2. Rifampicine (Rifadine) : antituberculeux majeur (10 mg/kg/j).
3. Éthambutol (Myambutol, Dexambutol) : bactériostatique (20 mg/kg/j chez l'adulte).
4. Pyrazinamide (Pirilène) : bactéricide (25 mg/kg/j).

Conduite du traitement

1. Toute tuberculose, quels que soient son siège, son étendue et sa symptomatologie, justifie un traitement spécifique comportant :
 - a) l'association de plusieurs antituberculeux ;
 - b) une durée suffisante du traitement avec prise quotidienne et matinale des antituberculeux.
2. Modalités du traitement : rifampicine, isoniazide, éthambutol, pyrazinamide pendant 2 mois, puis isoniazide et rifampicine les 4 mois suivants.

Surveillance du traitement

Surveiller la bonne observance du traitement, sa tolérance clinique et biologique (surveillance bimensuelle des transaminases les deux premiers mois).

Effets indésirables

1. Hépatite ; la prise de Rimifon, Rifampicine, Pirilène en majeure le risque chez les sujets alcooliques.
2. Polynévrites et troubles psychiques liés au Rimifon sont exceptionnels. Ce risque concerne surtout les sujets atteints de diabète d'alcoolisme ou de troubles psychiatriques préexistants.
3. La rifampicine diminue l'efficacité des œstrogénostatifs.
4. L'éthambutol est responsable de névrites optiques rétrobulbaires chez les alcooliques et les diabétiques.

PRÉVENTION DE LA TUBERCULOSE

La loi d'août 2004 place la lutte antituberculeuse parmi les priorités de santé publique. L'incidence de la tuberculose en France après avoir diminué et s'être stabilisée à 8 pour 100 000 habitants est en augmentation récente (8,9 pour 100 000 habitants en 2007), dont 45 % des cas déclarés se concentrent sur la population des immigrants étrangers (6 % de la population française). Le Conseil supérieur d'hygiène publique (mars 2006) et le Comité national d'élaboration de lutte contre la tuberculose (juillet 2007) en précisent les axes et les modalités : assurer un diagnostic précoce et un traitement adapté pour tous les cas de tuberculose maladie, améliorer le dépistage de la tuberculose, optimiser l'approche vaccinale, maintenir la résistance aux antibiotiques à faible niveau, améliorer la surveillance épidémiologique et les connaissances sur les déterminants de la tuberculose, améliorer le pilotage de la lutte antituberculeuse.

La prise en charge en est assurée par les Centres de lutte anti-tuberculeuse (CLAT).

Principes

1. Le dépistage doit donc être ciblé vis-à-vis de la population à risque : immigration, précarité, addictions diverses, sujets immunodéprimés, personnel exposé, établissements de soins et de détention.
2. L'éviction des contagieux est de 2 semaines. En milieu hospitalier : chambre individuelle, porte fermée, port du masque, ouverture fréquente des fenêtres.
3. Vaccination par le BCG : l'obligation est suspendue depuis 2007. Une recommandation forte de vaccination dès le premier mois persiste pour les enfants à risque élevé.
4. Chimio prophylaxie par le Rimifon lors d'un contact d'un sujet en immunodépression ou d'un jeune enfant avec un sujet contagieux, destinée à prévenir l'évolution vers une maladie tuberculeuse et à enrayer la progression de la tuberculose.

**MYCOBACTÉRIOSES PULMONAIRES
NON TUBERCULEUSES**

Se développent sur des lésions pulmonaires préexistantes (*Mycobacterium xenopaei*, *M. kansasii*) ou en cas d'immunodépression (*M. avium intracellulare*).

Diagnostic

1. Manifestations cliniques de pneumopathie fébrile non systématisée.
2. Présence de lésions cavitaires, séquelles ou non de tuberculose, de dilatations des bronches, de pneumoconiose. L'aspect radiographique n'est pas spécifique.

3. Diagnostic bactériologique (examen direct, culture et antibiogramme). L'étude en biologie moléculaire permet une approche diagnostique plus rapide.

Traitement

Le traitement est difficile ; il dépend des données de l'antibiogramme. Des macrolides, des quinolones peuvent être associés au traitement antituberculeux.

MALADIES PULMONAIRES PARASITAIRES

I. LOCALISÉES

1. Hydatidose pulmonaire (voir p. 815).
2. Amibiase pulmonaire : rare, résultant de l'extension pleuroparenchymateuse d'un abcès hépatique (voir p. 825).
3. Paragonimose (voir p. 829)

II. DIFFUSES

1. *Syndrome de Löffler*, au cours de l'ascaridiose, les manifestations pulmonaires survenant au cours de la migration alvéolo-capillaire des larves d'*Acaris lumbricoides* ou d'anguillules (voir Pneumopathies à éosinophiles, p. 533).

2. *Syndrome de larva migrans*, réalisant une pneumopathie à éosinophiles en rapport avec la rétention des larves en impasse parasitaire (voir p. 819).

3. *Pneumocystis carinii* est maintenant classé parmi les champignons (voir Pneumocystose, p. 843).

BRONCHITE AIGÜE

Causes virales (largement prédominantes), bactériennes, allergiques, plus rarement toxiques.

Diagnostic

Basé sur des signes bronchiques (toux sèche puis productive) associés à d'éventuels signes généraux (fièvre).

Évolution favorable en une dizaine de jours.

Exploration

Il n'est pas justifié de réaliser des examens microbiologiques.

Traitement

Symptomatique.

Bronchite aiguë bactérienne : antibiothérapie (macrolides ou inhibiteurs des bêta-lactamases) discutée.

Bronchite aiguë allergique : corticoïdes locaux.

BRONCHOPATHIES CHRONIQUES OBSTRUCTIVES

1. Les *bronchopneumopathies chroniques obstructives* ont une définition fonctionnelle : maladies broncho-pulmonaires avec limitation chronique des débits aériens (syndrome ventilatoire obstructif).

Le *tabagisme*, facteur de risque dominant, explique la prédominance masculine de la maladie. Les sujets sensibles à la fumée de cigarette développent soit une bronchite chronique muqueuse simple, soit une bronchite chronique obstructive après 20 à 30 ans de tabagisme. L'arrêt précoce du tabac (avant l'âge de 40 ans) permet de récupérer la fonction respiratoire et/ou d'enrayer son aggravation. Sont également incriminés les *polluants* inhalés – gaz oxydants (ozone, NO₂), aérosols, acides (SO₂), particules d'origine industrielle – et les infections, notamment virales (virus respiratoire syncytial), survenues pendant la petite enfance.

2. La *bronchite chronique* est la conséquence de l'hypersécrétion muqueuse bronchique permanente ou récidivante. Sa définition est clinique : toux et expectoration quasi quotidienne au moins 3 mois par an pendant au moins 2 années consécutives. Le syndrome ventilatoire obstructif n'est pas inclus dans la définition de la bronchite chronique.

3. L'*emphysème* a une définition anatomique : distension permanente des espaces aériens situés au-delà des bronchioles terminales avec destruction des parois. La destruction du parenchyme pulmonaire modifie les propriétés élastiques du poumon et diminue la surface des échanges gazeux. On distingue (voir tableau 126) :

a) l'*emphysème centro-lobulaire* : associé à des lésions de bronchite chronique, vascularisation pulmonaire respectée, prédominance à la moitié supérieure des poumons ;

b) l'*emphysème pan-lobaire* : destruction du lobule et de sa vascularisation, collapsus fonctionnel des grosses bronches et des bronchioles, prédominance aux lobes inférieurs dans la majorité des cas.

4. Ces lésions favorisent l'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique en cinq stades :

a) asymptomatique : pas de symptomatologie clinique ou biologique en dehors de la toux et de l'expectoration ;

b) insuffisance ventilatoire avec dyspnée, troubles ventilatoires obstructifs ;

c) hypoxémie : cyanose, baisse de la PaO₂ à l'exercice puis au repos, polyglobulie éventuelle ;

d) hypercapnie : encéphalopathie respiratoire avec troubles psychiques, mouvements anormaux (asterixis), hypercapnie avec acidose respiratoire compensée ou décompensée selon la normalité ou non du pH (voir pp. 889 et 1654) ;

e) insuffisance cardiaque soit compensée (hypertension artérielle pulmonaire avec hypertrophie ventriculaire droite), soit décompensée avec signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite.

Tableau 126. — Caractères distinctifs des emphysèmes.

EMPHYSÈME	CENTRO-LOBULAIRE	PAN-LOBULAIRE
Signes cliniques	Surpoids, cyanose, œdèmes (<i>blue bloater</i>)	Maigre, rose, expiration à lèvres pincées (<i>pink puffer</i>)
Échanges gazeux	Effet shunt (V/Q diminué : espace gazeux détruit, vaisseaux préservés)	Pas d'effet shunt (V et Q diminués proportionnellement, V/Q conservé)
Gaz du sang	Hypoxémie et hypercapnie	Normaux au repos
Hémogramme	Polyglobulie	Pas de polyglobulie
Retentissement cardiovasculaire	Hypertension artérielle pulmonaire, insuffisance ventriculaire droite	Pas d'hypertension artérielle pulmonaire
Imagerie	Prédominance apicale de l'emphysème	Prédominance basale de l'emphysème

I. BRONCHITE CHRONIQUE SIMPLE OU OBSTRUCTIVE ; EMPHYSÈME CENTRO-LOBULAIRE

Les formes graves de bronchite chronique témoignent de lésions anatomiques d'emphysème centro-lobulaire associé.

Diagnostic

1. Toux.
2. Expectoration muqueuse, purulente.
3. Dyspnée quand la bronchite chronique est obstructive et qu'un emphysème centro-lobulaire est associé : d'abord à l'effort, puis permanente avec poussées liées aux infections bronchiques hivernales.
4. Distension thoracique avec ampliation thoracique diminuée, râles bronchiques sous-crépitants et sibilants.
5. Signes éventuels d'insuffisance respiratoire obstructive (voir ci-dessus).

Explorations

1. Radiographies thoraciques de face et de profil : d'abord normales, puis apparaît une distension avec aplatissement des coupoles diaphragmatiques de profil, une hyperclarté des lobes supérieurs (emphysème centro-lobulaire) et un retentissement cardiovasculaire avec hypertrophie des artères pulmonaire et des cavités droites.
2. Exploration fonctionnelle respiratoire : syndrome obstructif (abaisssement du VEMS et du rapport VEMS/CV). L'étude des gaz du sang montre une éventuelle hypoxémie avec hypercapnie compensée ou non.
3. Polyglobulie respiratoire éventuelle.

Évolution

1. Aggravation de l'insuffisance respiratoire (voir stades ci-dessus).
2. Surinfection bronchique bactérienne : fréquente, elle majore l'insuffisance respiratoire.
3. Épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë favorisés par des facteurs iatrogènes (sédatifs, somnifères, oxygénothérapie non contrôlée, prise de poids), des épisodes de surinfection bronchiques ou pulmonaires, une embolie pulmonaire, une intervention chirurgicale, un pneumothorax par rupture de bulles.
4. Complications thrombo-emboliques favorisées par l'insuffisance cardiaque droite et la réduction de mobilité.

II. EMPHYSÈME PAN-LOBULAIRE

Facteur génétique : déficit en alpha-1-antitrypsine, voir aussi Hépatites chroniques, p. 634 (autres non identifiés). Rôle aggravant du tabac.

Diagnostic

1. Sujet maigre chez qui la dyspnée à l'exercice et/ou au repos domine, sans expectoration, sans cyanose.
2. Importance de la distension thoracique, du tirage, de l'hyper-sonorité thoracique avec murmure vésiculaire diminué. Les signes cardiovasculaires sont absents.

Explorations

1. Radiographie thoracique : distension thoracique majeure avec diaphragme abaissé, microcardie, destruction vasculaire avec hyperclarté, et bulles prédominant aux bases, compressives ou non.

2. Exploration fonctionnelle respiratoire : syndrome ventilatoire obstructif majeur, non réversible, associé à une distension thoracique majeure (élévation de la capacité pulmonaire totale, de la capacité résiduelle fonctionnelle, du volume résiduel, voir Exploration fonctionnelle respiratoire, p. 1647) ; les gaz du sang sont longtemps normaux au repos.

Évolution

1. Insuffisance respiratoire progressivement croissante avec cachexie.

2. Majoration des bulles avec compression et éventuelle rupture à l'origine de pneumothorax grave.

III. TRAITEMENT DES BRONCHOPATHIES CHRONIQUES OBSTRUCTIVES

1. Suppression du tabagisme, maîtrise des risques professionnels, vaccination antigrippale et anti-pneumococcique conseillées.

2. Médicaments :

a) mucolytiques, mucorégulateurs ;

b) broncho-dilatateurs. Les plus efficaces sont administrés par voie inhalée : anticholinergiques, bêta-2-adrénérgiques ; les méthylxantines sont donnés par voie orale, rectale ou intraveineuse ;

c) antibiotiques (ampicilline, macrolides) : ils sont indiqués quand des signes d'infection bactérienne existent ou sont majorés, et que la maladie respiratoire est en poussée ;

d) corticostéroïdes : les formes inhalées sont réservées aux formes graves et celles où l'hyper-réactivité bronchique est franche ; les corticostéroïdes oraux sont donnés par cures lors des poussées (0,5 à 1 mg/kg de prednisone pour des périodes de 8 à 15 jours).

3. Oxygénothérapie (voir p. 268) par sonde nasale ou masque au moins 15 heures/24 h quand la PaO_2 est égale ou inférieure à 60 mmHg. Le débit proposé vise à corriger l'hypoxémie sans majorer une éventuelle hypercapnie. La source d'oxygène est représentée par les extracteurs ; l'oxygène liquide donne une possibilité de déambulation pour 4 heures d'autonomie.

4. Kinésithérapie respiratoire de désencombrement : elle doit être apprise et menée quotidiennement par le patient lui-même.

5. Traitements chirurgicaux : chirurgie de l'emphysème avec résection des bulles volumineuses et compressives, et réduction du volume pulmonaire ; transplantation pulmonaire uni- ou bilatérale.

CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES PRIMITIFS

Principale cause de décès par cancer chez l'homme (plus de 25 000 chaque année en France). Sa fréquence augmente régulièrement chez la femme et chez les sujets jeunes. Le tabagisme est le facteur étiologique majeur (85 à 90 % des cancers du poumon masculins avec relation dose-effet). D'autres cancérrogènes inhalés, d'origine professionnelle (amiante, irradiation, métaux, agents chimiques...), peuvent également être responsables, souvent en synergie, avec la fumée de cigarette.

Types histologiques :

1. Cancers non à petites cellules (70 %) : épidermoïdes (50 %), adénocarcinomes (20 %), plus rarement cancers à grandes cellules ou autres types indifférenciés.

2. Cancers à petites cellules (20 %).

3. Cancers bronchiolo-alvéolaires (10 %) : siégeant dans les bronchioles terminales et les alvéoles, parfois longtemps localisés, mais étendus à un ou aux deux poumons. Les caractéristiques sont l'hypersécrétion muqueuse, la sévérité de l'insuffisance respiratoire et l'absence de thérapeutique efficace.

I. CARCINOME ÉPIDERMOÏDE ET ADÉNOCARCINOME

Pronostic grave : après chirurgie d'exérèse, le pourcentage des survivants à 5 ans est de l'ordre de 25 %. Certains sont liés à l'activité professionnelle (amiante, nickel, chrome).

Diagnostic

1. Révèlent une tumeur localisée parfois encore opérable :

a) la toux, souvent difficile à distinguer de la toux liée à la bronchite chez le fumeur ;

b) une pneumopathie infectieuse : une lecture radiographique attentive peut repérer les signes témoignant d'une rétraction. Des pneumopathies à répétition dans le même territoire sont évocatrices ;

c) des hémoptysies ;

d) une fièvre, un amaigrissement ;

e) un examen radiographique pratiqué fortuitement ;

f) un syndrome para-néoplasique : hippocratisme digital, ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique, hypercalcémie, syndrome de Schwartz-Bartter, syndrome de Cushing, dermatomyosite et dermatopolymyosite, acanthosis nigricans, neuropathie sensitivo-motrice et atteinte centrale (encéphalite limbique et dégénérescence cérébelleuse). Ces associations ne contre-indiquent pas l'exérèse chirurgicale.

2. Révèlent une extension thoracique ou métastatique (2/3 des cas) :

a) extension thoracique : wheezing trachéal, dysphagie par compression œsophagienne, dysphonie (paralysie récurrentielle gauche), syndrome de Claude-Bernard-Horner (voir p. 1205) témoignant d'une compression sympathique, syndrome de Pancoast Tobias (extension tumorale vers les racines C8-D1 avec atteinte du nerf cubital), syndrome cave supérieur, pleurésie et péricardite, paralysie phrénique, douleurs pariétales, adénopathie sus-claviculaire.

b) métastases cérébrales, osseuses, hépatiques.

Explorations

1. Radiographie thoracique de face et de profil :

a) image directe de la tumeur : opacité parenchymateuse volumineuse, irrégulière, polylobée ;

b) atélectasie lobaire ou segmentaire ;

c) extension de la tumeur à l'os, aux ganglions médiastinaux, à la plèvre, au péricarde, au poumon contro-latéral.

2. Le scanner thoracique décèle des adénopathies homo- ou contro-latérales, précise l'extension tumorale par rapport aux vaisseaux, au cœur, à l'œsophage, et d'autres localisations intra-parenchymateuses non visibles radiologiquement.

3. La fibroscopie bronchique montre la tumeur (bourgeon, infiltration). Elle permet des biopsies et précise les possibilités opératoires (siège de la tumeur par rapport à la carène et aux éperons).

4. Prélèvement histologique par ponction transpariétale sous scanner dans les carcinomes périphériques et par médiastinotomie pour les localisations ganglionnaires médiastinales prédominantes.

5. La tomодensitométrie par émission de positons (PET-SCAN, voir p. 1761) a une sensibilité et spécificité supérieures à celle du scanner pour juger du caractère tumoral des images. Cependant, les maladies granulomateuses (tuberculose, sarcoïdose) captent aussi le traceur. Cet examen, réalisé après l'obtention du document histologique quand l'exérèse est envisagée, détecte dans 10 à 15 % des cas une extension, notamment métastatique, non décelable par les autres techniques d'imagerie. Il ne fait recuser l'intervention que si ces zones suspectes sont confirmées histologiquement.

Traitement

1. *Chirurgical* si le patient est opérable (absence de métastases, pas d'insuffisance respiratoire) : lobectomie ou pneumonectomie. L'opérabilité dépend de :

- a) l'extension : topographie du carcinome par rapport à la carène et aux éperons, extension médiastinale, métastases à distance ;
- b) l'état de la fonction pulmonaire jugée sur le chiffre du volume expiratoire maximum par seconde (supérieur à 1 litre/seconde) ;
- c) la perfusion pulmonaire (scintigraphie pulmonaire de perfusion) ;
- d) le rapport ventilation-perfusion (gazométrie).

2. *Traitement complémentaire*. Il dépend de la classification TNM :

- a) N0 : pas de traitement complémentaire ;
- b) N1-N2 : radiothérapie thoracique médiastinale (50 Gy) ;
- c) l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante (cisplatine, alcaloïde de la pervenche, taxanes, gemcitabine) est en cours d'étude ;
- d) le Tarceva est particulièrement actif chez les femmes non fumeuses atteintes d'adénocarcinomes. Un tiers des carcinomes bronchiques répond à la chimiothérapie.

3. Patients inopérables :

- a) du fait de l'extension médiastinale : chimiothérapie et radiothérapie ;
- b) du fait de localisations métastatiques : abstention ou chimiothérapie et radiothérapie antalgique (localisations osseuses).

II. CARCINOME À PETITES CELLULES

Pronostic dominé par les rechutes. La survie médiane des formes limitées est de 1 an ; elle est inférieure à 9 mois dans les formes disséminées.

Diagnostic

1. Les circonstances de découverte témoignent souvent d'un envahissement thoracique ou métastatique.

2. Fréquence des syndromes paranéoplasiques associés.

3. Importance des masses médiastino-pulmonaires visibles radiologiquement.

4. L'extension rapide de la tumeur limite l'intérêt d'un classement TNM précis.

Traitement

1. Formes localisées au thorax : polychimiothérapie (cisplatine et étoposide), radiothérapie.
2. Polychimiothérapie dans les formes diffuses.

CANCERS SECONDAIRES DU POUMON

Syn : métastases pulmonaires. Le cancer primitif extra-thoracique n'est parfois pas décelable.

1. Avant 40 ans : tumeurs d'origine germinale chez l'homme, chorio-épithéliomes chez la femme, cancers de l'ovaire, de la thyroïde.
2. Après 40 ans : sein, ovaire, tube digestif, prostate, rein, thyroïde.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'aspect radiographique. Il est évocateur quand les images sont multiples, arrondies, en « lâcher de ballons » ou quand l'aspect est réticulé, micronodulaire évoquant une lymphangite carcinomateuse. Quand l'opacité intraparenchymateuse est unique, arrondie ou que l'image est hilaire, l'aspect est semblable à celui d'un cancer bronchique primitif.

2. Le type histologique peut être parfois précisé par ponction transpariétale d'une tumeur périphérique au cours d'un examen tomodensitométrique ou par prélèvements biopsiques ou cytologiques endoscopiques. Il peut orienter vers un cancer primitif lieberkhunien, thyroïdien, mammaire, etc.

3. Les marqueurs tumoraux sériques et histochimiques (voir p. 1786) :
 - a) marqueurs des tumeurs germinales, très spécifiques ;
 - b) autres marqueurs plus aléatoires (ACE, CA 19-9).

Traitement

1. Chirurgie d'exérèse d'une métastase pulmonaire (rein, côlon) envisageable si elle est unique.
2. Chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie (interférons, interleukine 2, voir ces mots) sont indiquées pour certains types de tumeur : sein, ovaire, testicule, thyroïde, tumeur germinale chez l'homme.

DILATATION DES BRONCHES

Distinguer les formes localisées et les formes diffuses.

I. DILATATION DES BRONCHES LOCALISÉE

Atteinte limitée à un ou deux segments, ou à un lobe. Elle résulte d'une cause locale : séquelles de tuberculose ganglionnaire, corps étranger, sténose bronchique par tumeur bénigne.

Diagnostic

Évoqué sur les signes cliniques : pneumopathies à répétition, hémoptysie.

Explorations

1. Imagerie thoracique : la radiographie et la tomodensitométrie en coupes minces montrent des images directes de dilatation bronchiques.

2. Fibroscopie bronchique pour identifier une éventuelle sténose ou cause locale.

Traitement

1. L'exérèse chirurgicale est indiquée :
 - a) quand les épisodes infectieux ne sont pas contrôlés par l'antibiothérapie et la kinésithérapie ;
 - b) en cas d'hémoptysies abondantes et fréquentes, et en cas d'échec d'une embolisation artérielle bronchique.

II. DILATATION DES BRONCHES DIFFUSE

Causes : infections virales ou bactériennes de la petite enfance, déficits immunitaires (hypo- ou agammaglobulinémie), anomalies génétiques identifiées (mucoviscidose), anomalies du fonctionnement ciliaire (syndrome de Kartagener, syndrome de Young).

Diagnostic

Évident devant une bronchorrhée chronique purulente abondante à prédominance matinale et hivernale, d'éventuelles hémoptysies, un hippocratisme digital.

Explorations

1. Imagerie thoracique (radiographie et tomodensitométrie) : images aréolaires et hyperclartés « en rail » dans les lobes atteints.
2. Examen cyto bactériologique de l'expectoration : identification des bactéries avec antibiogramme et recherche d'*aspergillus fumigatus*.
3. Dosage des immunoglobulines sériques.
4. Test à la sueur et recherche des principales mutations génétiques de la mucoviscidose (delta F 508).
5. Recherche d'un défaut de mobilité des battements ciliaires et des anomalies ultrastructurales spécifiques (prélèvement ciliaire nasal ou bronchique).

Principales complications

Infections bactériennes, bronchiques et pulmonaires, à germes éventuellement résistants (*Pseudomonas aeruginosa* dans la mucoviscidose). Hémoptysie possiblement grave. Insuffisance respiratoire obstructive dominant le pronostic au cours de la mucoviscidose. Amylose non immunoglobulinique (AA).

Traitement

1. Kinésithérapie respiratoire quotidienne.
2. Antibiothérapie adaptée à la flore bactérienne présente.
3. Traitement symptomatique de l'insuffisance respiratoire.
4. Embolisation des artères bronchiques en cas d'hémoptysie.
5. Transplantation pulmonaire bilatérale au stade d'insuffisance respiratoire grave.

MALADIE ASTHMATIQUE

L'*asthme* est une maladie des voies aériennes, caractérisée par une hyper-réactivité bronchique à divers stimuli. Il en résulte une diminution paroxystique du calibre des voies aériennes par broncho-constriction et une réaction inflamma-

toire par libération de médiateurs d'inflammation issus des mastocytes, production de mucus et afflux d'éosinophiles.

De nombreux mécanismes peuvent être à l'origine de l'*hyperréactivité bronchique* : immunologiques, nerveux avec perturbations de l'innervation autonome bronchique (système cholinergique, système adrénergique et système non adrénergique-non cholinergique), inflammatoires, avec libération de médiateurs d'origine cellulaire (histamine, leucotriènes, *platelet activating factor*, radicaux libres, différents enzymes...).

Diagnostic

1. Asthme à dyspnée paroxystique : le plus fréquent, évoluant par crises à prédilection nocturne, marquées par une dyspnée paroxystique expiratoire avec sibilances et des accès de toux productive (crachats gris perlés), cédant aux bêta-2-mimétiques inhalés, ne laissant aucun trouble dans les périodes intercritiques.

2. Asthme à dyspnée continue : crises paroxystiques d'allure identique à la forme précédente, mais entre lesquelles persiste un fond de dyspnée permanente avec trouble ventilatoire obstructif non totalement réversible, très instable avec variations importantes au cours de la journée. Peut survenir d'emblée ou succéder à une forme à dyspnée paroxystique. La sémiologie est proche de celle des bronchopathies chroniques obstructives post-tabagiques.

3. État de mal asthmatique : crises subintrantes s'accompagnant de polypnée, de signes cardiaques (tachycardie, pouls paradoxal, signes d'hyperpression veineuse). Le murmure vésiculaire est très diminué ou absent et les signes de distension thoracique sont à leur maximum avec tirage intense. Des signes d'encéphalopathie respiratoire peuvent survenir. Le débit de pointe est effondré autour de 100 l/min. Il existe une hypoxémie isolée ou une hypoxémie avec hypercapnie et acidose respiratoire décompensée.

L'état de mal asthmatique met en jeu le pronostic vital : hospitaliser.

Explorations

1. Débit expiratoire de pointe (mesuré par un débitmètre par le patient lui-même). Il s'agit d'une mesure simple, corrélée au VEMS, facilement mesurable à domicile. La surveillance du débit de pointe permet d'apprécier la gravité d'une crise, et l'état fonctionnel quotidien dans les asthmes à dyspnée continue, de guider la thérapeutique et surveiller l'évolution.

2. Radiographie thoracique de face. Elle est normale entre les crises dans l'asthme paroxystique. Au cours des crises, elle montre une distension thoracique franche avec abaissement du diaphragme.

3. Exploration fonctionnelle respiratoire (voir p. 1647).

a) Elle peut être normale entre les crises et ne révéler que des signes témoignant d'une atteinte des petites bronches (élévation de la capacité résiduelle fonctionnelle et du volume résiduel).

b) Elle peut montrer un syndrome obstructif de gravité variable réversible de façon plus ou moins complète sous broncho-dilatateurs inhalés.

c) Les tests de provocation à la métacholine ne sont pratiqués que dans l'analyse des maladies professionnelles.

Traitement

L'information du malade sur le mode d'action des médicaments et l'auto-évaluation respiratoire (symptômes, mesure régulière du débit expiratoire de pointe) est primordiale.

1. Médicaments broncho-dilatateurs

a) Bêta-2-adrénergiques à délai d'action immédiate et durée d'action courte (4 à 6 heures), administrables par inhalation ou par voie parentérale (SC, IV) : salbutamol, terbutaline, fénotérol, pirbutérol.

b) Bêta-2-adrénergiques à longue durée d'action, administrés per os : salmétérol, formotérol, terbutaline gastroprotégée et le bambutérol.

c) Méthylxanthines (théophylline), par voie orale ou parentérale : l'effet broncho-dilatateur est plus modeste et des effets secondaires sont possibles (nausées, tachycardie, vomissements). Vérifier l'absence de surdosage par contrôle de la concentration plasmatique (voir tableau 94, p. 374).

d) Anticholinergiques : le bromure d'ipratropium s'administre en spray.

2. Corticoïdes (effet anti-inflammatoire)

a) Par voie orale : la prednisolone et la méthylprednisolone présentent le meilleur rapport effet anti-inflammatoire/effets secondaires.

b) En inhalation, le passage systémique est très faible, le délai d'action est long : béclométazone, budésonide, fluticasone, flunisolide.

3. Autres anti-inflammatoires

a) Inhibiteurs de dégranulation mastocytaire : acide cromoglicite et nedocromil. Ces médicaments utilisés en inhalation ont un certain effet préventif mais non curatif, particulièrement chez l'enfant.

b) Anti-médiateurs. Plusieurs sont en cours de développement : anti-leucotriènes, anti-PAF, etc.

4. Traitements non pharmacologiques

a) Désensibilisation spécifique : indications très limitées dans les asthmes de l'enfant, inopérante dans les asthmes de l'adulte.

b) Éviction allergénique lorsqu'elle est possible.

c) Le reflux gastro-œsophagien, facteurs aggravant, doit être traité.

Indications

1. *Crise aiguë paroxystique* : inhalation de 2 bouffées de bêta-2-adrénergique. Si la crise se prolonge : nouvelles bouffées et en cas d'échec injection sous-cutanée de bêta-2-adrénergiques (0,5 mg).

2. *Asthme aigu grave et état de mal asthmatique*. Le traitement doit être conduit en milieu hospitalier :

a) nébulisation de bêta-2-adrénergique à répéter toutes les 2 à 4 heures ou bêta-2-adrénergique en injection intraveineuse continue par pousse-seringue électrique : salbutamol initialement 1 mg/h, puis la dose peut être doublée en fonction de l'évolution et de la tolérance ;

b) corticothérapie intraveineuse avec une dose de charge de 1 mg/kg de méthylprednisolone ;

c) intubation avec ventilation assistée en cas de détresse respiratoire.

3. *Traitement au long cours* : variable en termes de durée et d'association médicamenteuse selon le stade de la maladie asthmatique, la fréquence et la gravité des symptômes. Il associe un bêta-2-adrénergique et un corticoïde local. Des cures courtes de corticoïdes systémiques sont indiquées lors des poussées de la maladie. Traiter chaque poussée de la maladie asthmatique, et réadapter le traitement est la prévention la plus efficace des états de mal asthmatiques.

LYMPHANGIOLÉIOMYOMATOSE PULMONAIRE

Prolifération anormale focale et diffuse de muscle lisse immature autour des bronchioles, des lymphatiques, des vaisseaux sanguins avec formation de cavités kystiques liées à une distension lymphatique ou à des sacs aériens bronchiolaires ou alvéolaires. Maladie rare. Atteint la femme non ménopausée.

Diagnostic

1. Dyspnée d'effort, symptôme principal.
2. Hémoptysies, pneumothorax récidivants, épanchements pleuraux chyleux peuvent émailler l'évolution.
3. Manifestations extra-pulmonaires : ascite chyleuse, lymphoedème des membres inférieurs, léiomyome utérin, angiomyolipomes rénaux et adénopathies rétroperitonéales.

Explorations

1. Radiographie thoracique et examen tomodensitométrique : syndrome interstitiel particulier par l'association d'une réticulation diffuse des deux champs pulmonaires par de multiples petits kystes à paroi fine.
2. Exploration fonctionnelle respiratoire : insuffisance respiratoire obstructive avec distension, trouble de la diffusion et désaturation à l'effort.
3. La certitude diagnostique est histologique.

Évolution

Insuffisance respiratoire progressive de gravité variable.

Traitement

1. Des traitements visant à supprimer l'activité œstrogénique ont été proposés : ovariectomie, anti-œstrogènes, progestatifs. Les résultats sont décevants.
2. Une transplantation pulmonaire unilatérale peut être proposée dans les formes graves.

SYNDROME DES APNÉES DU SOMMEIL

Fréquence : 1 à 5 % de la population générale. L'hypoxémie nocturne peut être responsable d'une hypertension artérielle pulmonaire, d'une hypertension artérielle systémique avec risque d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux (30 % des hypertension artérielles et des insuffisances ventriculaires gauches essentielles seraient secondaires à des apnées nocturnes).

Diagnostic

Basé sur :

1. Trois signes d'appel : ronflements nocturnes, somnolence diurne, obésité.
2. Plus accessoirement, hypertension artérielle, céphalées et fatigabilité matinales, troubles de la mémoire et de l'attention, diminution de la libido.

Explorations

1. Polygraphie ventilatoire avec enregistrement simultané de l'oxymétrie transcutanée nocturne, des sons respiratoires et de la fréquence cardiaque. Ces investigations peuvent être réalisées au domicile du patient. Elles ont une sensibilité et une spécificité de l'ordre de 80 %. Un examen négatif ne permet pas de réfuter le diagnostic.

2. La polysomnographie utilise un appareillage d'enregistrement et d'analyse des événements cardio-respiratoires (électrocardiogramme, SaO₂, sons respiratoires, flux bucco-nasaux et mouvements thoraco-abdominaux) et des événements neurophysiologiques (électro-encéphalogramme, électro-oculogramme et électromyogramme de la houppe du menton). L'ensemble permet de classer le syndrome comme obstructif (80 % des cas), central ou mixte, et d'en apprécier la gravité.

Traitement

Médical (ventilation nocturne en pression positive continue) ou chirurgical (chirurgie oropharyngée ou mandibulaire).

INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGÜE

Défaillance brutale résultant d'une entrave à la ventilation ou aux échanges gazeux pulmonaires normaux. Elle entraîne toujours une hypoxémie artérielle isolée ou associée à une hypercapnie. Quand l'hypercapnie est aiguë, il y a une acidose respiratoire décompensée (pH abaissé). Les hypoxémies graves sont celles qui sont égales ou inférieures à 50 mm de Hg ; elles compromettent le transport d'oxygène aux tissus.

Mécanismes et causes (voir les renseignements fournis par l'étude des gaz du sang et de l'équilibre acido-basique : Gaz du sang, p. 1647, Anomalies des gaz du sang, p. 1654, Acidose respiratoire, p. 888) :

1. Hypoventilation alvéolaire :
 - a) atteinte neurologique centrale (intoxication médicamenteuse, coma de toute nature) ;
 - b) atteinte médullaire haute (traumatisme, pendaison ou affection médullaire cervicale, poliomyélite antérieure aiguë, sclérose latérale amyotrophique) ;
 - c) atteinte neurogène périphérique (polyradiculonévrite de Guillain-Barré, atteinte musculaire thoracique et diaphragmatique quelle qu'en soit l'origine) ;
 - d) atteintes pleuro-pariétales (volet costal, pneumothorax et pleurésies compressifs).
2. Shunt anatomique vrai localisé ou diffus : rare (cardiopathies congénitales à shunt droit-gauche, fistules artérioveineuses pulmonaires).
3. Effet shunt localisé ou diffus : asthme aigu grave, décompensation aiguë d'une insuffisance respiratoire chronique (bronchite chronique...), encombrement bronchique, noyade, obstruction laryngo-trachéale par corps étranger, tumeur ou encombrement bronchique, pneumopathie aiguë infectieuse diffuse chez les patients immunocompétents ou immunodéprimés, œdèmes pulmonaires, qu'ils soient hémodynamiques ou lésionnels, pneumopathie aiguë d'hypersensibilité et hémorragie intrapulmonaire.

Diagnostic

1. Signes respiratoires :

a) dyspnée au repos avec anxiété, hyperventilation avec polypnée (25 à 50/min) et maintien du volume courant. Dans les cas graves, la ventilation est réduite avec polypnée superficielle, bradypnée, pauses respiratoires et au maximum respiration gaspante ;

b) le tirage sus-sternal, sus-claviculaire, intercostal et épigastrique témoigne de la mise en jeu des muscles respirateurs accessoires ;

c) la cyanose des ongles, des lèvres, témoigne de l'hypoxémie ;

d) les sueurs traduisent l'hypercapnie.

2. Signes cardiaques : tachycardie, poussée hypertensive, signes cliniques électriques de cœur pulmonaire aigu, possible collapsus circulatoire avec marbrures, refroidissement des extrémités, puis chute tensionnelle et oligurie.

3. Signes neurologiques :

a) troubles de conscience allant du sommeil au coma ;

b) troubles psychiques : euphorie, incohérence, délire, confusion onirique (pseudo-éthylisme) ;

c) asterixis ou flapping tremor : dyskinésie du poignet, des doigts, des avant-bras témoignant d'une hypercapnie.

Explorations

1. Gaz du sang et pH permettent de distinguer plusieurs mécanismes.

a) $\text{Somme PaO}_2 + \text{PaCO}_2 = 140 \text{ mm Hg}$ (hypoxémie, hypercapnie) : hypoventilation alvéolaire. Cette anomalie s'observe au cours des affections neurologiques.

b) $\text{Somme PaO}_2 + \text{PaCO}_2 < 140 \text{ mm Hg}$: shunt anatomique vrai (rarement) ou effet shunt, soit localisés (hypoxémie, hypocapnie et alcalose respiratoire décompensée), soit diffus (hypoxémie, hypercapnie avec acidose respiratoire décompensée). L'oxygénothérapie améliore ou corrige l'effet shunt ; elle est sans effet dans le cas d'un shunt vrai.

2. La radiographie thoracique décèle ou confirme un pneumothorax, une pleurésie de grande abondance, une pneumopathie infectieuse, une pneumopathie diffuse quelle que soit sa cause.

Complications

En l'absence de traitement, l'évolution de ces insuffisances respiratoires aiguës se fait vers l'acidose respiratoire et métabolique mixte et l'arrêt respiratoire et cardiaque.

Traitement

1. Traitement spécifique de la cause de l'insuffisance respiratoire. Il convient de rétablir au plus vite les conditions d'une ventilation correctes : plèvres et bronches évacuées, ampliation thoracique convenable.

2. Oxygénothérapie, administrée par sonde nasale ou masque facial. Le débit d'oxygène de 3 à 12 l/min est adapté au résultat de la gazométrie artérielle de façon à maintenir une SaO_2 supérieure à 85 %. La ventilation spontanée au masque en pression positive continue peut être utilisée chez les patients conscients dans des situations cliniques particulières (pneumopathies aiguës infectieuses graves et œdèmes pulmonaires lésionnels).

Chez les insuffisants respiratoires chroniques, lors des poussées, le débit d'oxygène doit être adapté de façon telle que la saturation de l'oxyhémoglobine soit améliorée sans que le risque d'hypercapnie soit majoré par l'hypoventilation alvéolaire induite. Quand l'oxygénothérapie nasale n'obtient pas ces résultats, une ventilation assistée est nécessaire.

3. Ventilation assistée. Le recours à l'intubation naso-trachéale et à la ventilation mécanique en service de réanimation est indiqué en cas d'échec des mesures précédentes. L'indication de la ventilation mécanique répond à des critères cliniques plus qu'à l'importance des désordres biologiques. Une trachéotomie est parfois nécessaire en cas de ventilation prolongée.

EMBOLIE PULMONAIRE

Obstruction partielle ou totale des branches artérielles pulmonaires par des caillots venant de thrombose veineuse profonde souvent méconnue (l'embolie révèle la phlébite), siégeant le plus souvent au niveau des membres inférieurs (85 %) et du pelvis (10 %). Le caillot est de nature fibrino-cruorique. Pronostic vital en jeu, en partie en raison des erreurs et des retards diagnostiques. La fréquence annuelle en France est d'environ 100 000 cas dont 10 000 mortels.

Facteurs favorisants : *stase sanguine veineuse* (alitement, anesthésie générale compression veineuse, insuffisance cardiaque droite, voyages aériens longs courriers, « syndrome de la classe économique »), *lésions pariétales veineuses* préexistantes ou traumatiques (cathéters veineux, chambres implantables), *états d'hypercoagulabilité* (voir Thrombophilie, p. 740), grossesse, cancers évolutifs, syndrome néphrotique, insuffisance cardiaque congestive, médicaments (L-asparaginase, thalidomide).

Les conséquences de l'embolie pulmonaire sont :

1. Ventilatoires : broncho-constriction et pneumo-constriction concernant et dépassant le territoire vasculaire embolisé. Ces troubles expliquent les anomalies radiographiques et les anomalies des gaz du sang.

2. Hémodynamiques : hypertension artérielle pulmonaire précapillaire et augmentation des résistances vasculaires pulmonaires quand l'obstruction vasculaire embolique dépasse 50 % du lit vasculaire chez un sujet normal.

Diagnostic

Évoqué sur un faisceau d'arguments :

1. Signes aspécifiques, inconstants, souvent trompeurs : dyspnée, douleurs thoraciques, hémoptysie, fièvre. La cyanose, les signes cardiovasculaires cliniques et neurologiques témoignent d'une forme sévère.

2. L'examen clinique est normal ou décèle des signes en foyer et parfois un épanchement pleural.

3. Les signes cliniques de thrombophlébite des membres inférieurs ne sont présents que dans moins de la moitié des cas lors de l'épisode embolique pulmonaire.

4. L'existence d'un facteur favorisant.

Explorations

1. Radiographie du thorax :

a) elle montre rarement des signes directs d'embolie (hypertrophie d'une artère pulmonaire et cardiomégalie) ;

b) elle met en évidence une élévation de la coupole diaphragmatique, un abaissement de la scissure ; des atélectasies planes témoignent de la broncho- et pneumo-constriction ; les hémorragies intra-alvéolaires se traduisent par des opacités parenchymateuses transitoires, puis des

lésions d'infarctus pulmonaire dont les images sont périphériques, sous-pleurales, triangulaires, puis arrondies, accompagnées de modification de la plèvre diaphragmatique (spicules).

2. Gaz du sang : hypoxémie et hypocapnie sont possibles, mais peu spécifiques. La normalité des gaz du sang n'exclut pas le diagnostic d'embolie pulmonaire.

3. Électrocardiogramme. Il peut être normal. Les signes de cœur pulmonaire aigu s'observent dans les embolies pulmonaires massives ou chez les sujets atteints de cardiopathie ou insuffisance respiratoire préexistante.

4. D-dimères (voir p. 1611). Ils résultent de la mise en jeu de la fibrinolyse physiologique, qu'elle concerne un caillot pulmonaire ou veineux périphérique : leur seul intérêt est de remettre en cause le diagnostic en cas de valeur faible.

5. Examens de certitude :

a) La scintigraphie pulmonaire de perfusion par injection de microsphères d'albumine marquées au Technétium, couplée à la scintigraphie de ventilation. Il s'agit d'un examen non invasif susceptible d'être répété : les défauts de perfusion systématisés, siégeant dans les territoires normalement ventilés sont spécifiques de l'embolie pulmonaire et assurent le diagnostic. Une scintigraphie normale élimine le diagnostic d'embolie pulmonaire.

b) Examen tomodensitométrique spirale ou hélicoïdal. Sa sensibilité et sa spécificité proches de celles de l'angiographie pulmonaire. Les anomalies observées sont des signes directs (image de thrombus intraluminal visible jusqu'aux artères sous-segmentaires) et indirects (image d'infarctus parfois non visible radiologiquement).

c) Angiographie pulmonaire. Ses indications sont aujourd'hui restreintes. Elle montre les images directes du thrombus, les images indirectes d'hypovascularisation périphérique.

6. Exploration veineuse périphérique (voir Phlébite, p. 503). Une thrombose veineuse n'est décelable par échographie-Doppler que dans la moitié des cas d'embolies pulmonaires diagnostiquées. Leur localisation, notamment pelvienne ou abdominale, dépend de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire ou l'angioscanner.

Traitement

1. Anticoagulants :

a) Héparine non fractionnée intraveineuse à une dose de charge initiale de 5 000 UI (ou 80 UI/kg), puis 500 UI/kg/j en continu par poussoir électrique. La surveillance s'effectue par le temps de céphaline activé ; une bonne hypocoagulabilité doit le situer entre 2 et 3 fois le temps témoin. Les héparines de bas poids moléculaire peuvent être utilisées dans les formes sans degré de gravité : tinzaparine, 175 U anti-Xa/kg en une injection quotidienne ; énoxiparine, 100 U anti-Xa/kg 2 fois/24 h. Il faut surveiller les plaquettes en raison du risque de thrombopénie héparino-induite (voir p. 182).

b) Anticoagulants oraux antivitaminiques K dans les 24 heures suivant le traitement par l'héparine : acénocoumarol, fluindione, 1 comprimé par jour ; warfarine, 5 mg/j. La posologie est à adapter en fonction des résul-

tats de l'*International Normalized Ratio* (INR) qui doit être entre 2 et 3. Le relais héparine-antivitaminique K se déroule sur environ 5 jours et l'héparine est arrêtée quand l'INR entre 2 et 3 est confirmé à 24 heures d'intervalle. La durée totale du traitement est usuellement de 6 mois.

2. Autres traitements :

a) Thrombolytiques (voir p. 337) : utilisés dans les embolies massives, mal tolérées.

b) Embolectomie soit chirurgicale sous circulation extracorporelle, réservée aux formes gravissimes (mortalité lourde), soit non chirurgicale par voie endovasculaire (technique en cours d'évaluation).

c) Interruption de la veine cave inférieure par filtre cave sous-rénal par voie percutanée, si contre-indication formelle aux anticoagulants, récurrence thrombo-embolique sous traitement anticoagulant bien conduit, traitement par embolectomie.

3. Traitement préventif : celui de la thrombose veineuse (voir Phlébite p. 503).

PNEUMOPATHIES À ÉOSINOPHILES

Caractérisées par une infiltration du parenchyme pulmonaire par des polynucléaires éosinophiles, associée le plus souvent à une éosinophilie sanguine. L'accumulation pulmonaire de polynucléaires éosinophiles résulte de mécanismes immuno-allergiques qui peuvent dépendre de plusieurs causes :

1. Parasitaires :

a) les infiltrats sont fugaces dans le syndrome de Löffler révélant le plus souvent une ascarirose (*Ascaris lumbricoide*), une anguillulose (*Strongyloides stercoralis*) ou une bilharziose (*Shistosoma*). Il est marqué par un minimum de signes fonctionnels et par des infiltrats labiles ;

b) les infiltrats sont durables dans le poumon éosinophile révélant des migrations parasitaires en impasse : larva migrans (*Toxocara canis*, *T. cati*, *Ascaris suum*), plus rarement au cours d'une distomatose (paragonimose) ou, en pays d'endémie, au cours de l'*éosinophilie pulmonaire tropicale* (microfilaires). L'évolution est souvent simple sous diéthylcarbamazine.

2. Mycosiques :

L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique complique l'évolution d'un asthme atopique ; elle est plus souvent bronchique (bouchons muqueux, atelectasies) que parenchymateuse (infiltrats à éosinophiles) (Voir Asthme, p. 525).

3. Médicamenteuses :

Nitrofurantoïne, sels d'or... Le tableau clinique va du syndrome de Löffler au syndrome de détresse respiratoire aiguë.

4. Cause inconnue :

a) *pneumonie chronique à éosinophiles de Carrington*. Elle se traduit par de la fièvre, un amaigrissement, une dyspnée, des opacités radiologiques. Le diagnostic repose sur l'éosinophilie du produit de lavage broncho-alvéolaire. La biopsie pulmonaire n'apparaît pas utile. La corticothérapie est d'efficacité variable ;

b) *pneumonie à éosinophiles au cours des vascularites*. Angéite granulomateuse de Churg et Strauss (voir p. 1010) ;

c) *Syndrome hyperéosinophilique malin*. Il s'accompagne dans environ la moitié des cas de localisations pleuro-pulmonaires. D'autres atteintes viscérales sont habituelles : peau, cœur, nerfs (voir p. 1023).

Traitement

Les pneumopathies à éosinophiles sont cortico-sensibles.

FIBROSE INTERSTITIELLE CHRONIQUE

Évolution des pneumopathies interstitielles quelle qu'en soit la cause : pneumopathie d'hypersensibilité, sarcoïdose, histiocytose, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde, empoûssièrement professionnel (asbestose, silicose, beryllose, métaux), radiothérapie, chimiothérapies antitumorales. En l'absence de cause, la fibrose interstitielle chronique est dite primitive ou idiopathique.

Diagnostic

Dyspnée d'effort progressivement croissante avec toux sèche, hippocratisme digital, cyanose des extrémités, râles crépitants aux deux bases.

Explorations

1. La radiographie et la tomodensitométrie pulmonaires mettent en évidence un syndrome interstitiel bilatéral prédominant aux bases, à la périphérie du poumon, avec des images en verre dépoli, un aspect réticulo-nodulaire et dans les formes évoluées des images sous-pleurales aréolaires en rayons de miel ; la réduction progressive du volume pulmonaire peut s'observer sur des clichés séquentiels avec surélévation des coupes diaphragmatiques, horizontalisation des bronches souches et modification morphologique trachéale.

2. L'exploration fonctionnelle respiratoire révèle un syndrome restrictif plus ou moins grave avec troubles de la diffusion, désaturation à l'épreuve de marche ; l'hypoxémie avec hypocapnie est corrigée par l'oxygénothérapie et disparaît au test d'oxygénation hyperbare. Les formes graves évoluées s'accompagnent d'hypoxémie et d'hypercapnie avec acidose respiratoire compensée.

3. Le lavage alvéolaire montre un pourcentage anormalement élevé de polynucléaires neutrophiles et d'éosinophiles.

4. L'examen histologique permet d'évaluer la part respective de la fibrose ou de l'inflammation ; il associe des formes cellulaires, des formes mixtes à la fois cellulaires et fibreuses, enfin un aspect terminal en « rayons de miel ».

Traitement

1. Corticothérapie (1 mg/kg/j au début, adaptée ultérieurement en fonction de l'évolution) peut procurer un bénéfice, tant que des processus inflammatoires dominent au sein du poumon.

2. Oxygénothérapie à fort débit.

3. Transplantation pulmonaire unilatérale proposée dans les formes graves.

PNEUMOPATHIE D'HYPERSENSIBILITÉ

Réaction immunitaire locale à l'exposition aiguë, répétée ou chronique, à des poussières organiques inhalées : actinomycètes thermophiles, protéines dérivées des déjections et des plumes aviaires, poussières de bois (maladies professionnelles, tableaux n° 47, n° 66). Dans la forme aiguë, la réaction humorale est de type III avec phénomène d'Arthus, formation d'anticorps spécifiques, fixation et activation du complément et prédominance des polynucléaires neutrophiles au niveau alvéolaire. Dans la forme chronique, la réaction immunitaire est cellulaire (lymphocytes T), responsable de granulomes pulmonaires. Les pneumopathies médicamenteuses ont les mêmes caractéristiques physiopathologiques, cliniques, radiographiques, immunologiques et thérapeutiques que les pneumopathies par antigènes organiques. De nombreux médicaments sont en cause,

parmi lesquels l'améthoptérine (méthotrexate), la nitrofurantoïne, les sels d'or, l'amiodarone.

Diagnostic

1. *Forme aiguë* après exposition importante à l'allergène :

a) syndrome fébrile pseudo-grippal avec myalgies, arthralgies et frissons, toux, dyspnée ;

b) les manifestations cessent après l'exposition et l'examen trouve des râles crépitants bilatéraux. La maladie peut être totalement réversible en quelques jours et simuler ainsi une pneumopathie infectieuse.

2. *Forme subaiguë* : atteinte de l'état général prédominante, fièvre, dyspnée progressive et râles crépitants bilatéraux.

3. *Forme chronique* après une exposition prolongée ou répétée peu intense : la dyspnée domine sans épisode aigu et le tableau est celui d'une fibrose interstitielle chronique.

4. *Cause médicamenteuse* évoquée sur la chronologie des événements, l'absence d'autres causes retrouvées de pneumopathie d'hypersensibilité, l'éventuelle régression de la symptomatologie à l'arrêt du médicament.

Explorations

1. Radiographie thoracique. Les aspects sont variables et non spécifiques :

a) dans la forme aiguë, le cliché pulmonaire peut être normal ou montrer des infiltrats alvéolaires bilatéraux avec aspect en verre dépoli ;

b) dans la forme subaiguë, aspect non spécifique réticulo-nodulaire ou de fibrose interstitielle diffuse avec rétraction des poumons.

2. Tomodensitométrie : précise les images et peut déceler les infiltrats interstitiels non visibles sur le cliché simple.

3. Exploration fonctionnelle respiratoire : montre dans les formes aiguës ou chroniques un syndrome restrictif avec diminution de la capacité de diffusion à l'oxyde de carbone, hypoxémie, hypocapnie et désaturation de l'oxyhémoglobine au test de marche.

4. Lavage bronchiolo-alvéolaire : hypercellularité franche avec lymphocytose alvéolaire associée à un aspect « panaché » (mastocytes, éosinophiles).

5. Immunoélectrophorèse : décèle la présence de précipitines spécifiques de l'antigène incriminé : les actinomycètes inhalés (*Micropolyspora polyispora*), etc.

Traitement

1. Éviction de l'exposition à l'antigène.

2. Corticothérapie systémique, transitoire dans les formes aiguës, permanente dans les formes chroniques. La corticosensibilité est d'autant plus grande que la forme de pneumopathie est aiguë et récente.

PNEUMOCONIOSES

Affections respiratoires secondaires à l'accumulation dans les poumons de particules inorganiques (minérales) inhalées. Elles sont classées selon le type de lésion anatomo-pathologique et la nature des particules inhalées.

1. Pneumoconioses immunologiques. Induites par des particules inhalées, de nature minérale : silice (silicose pure), amiante (asbestose), béryllium (béryllose).

2. Pneumoconioses par surcharge. Rétention de poussières inertes, peu toxiques engendrant peu de fibrose : charbon (anthracose), fer (sidérose).

Diagnostic

Basé sur :

1. La notion d'exposition :

- a) à la silice : mines de charbon, tunnels, ouvriers des carrières, broyeurs de galets, sableurs ;
- b) à l'amiante : matériaux d'isolation, équipements de véhicules (freins), expositions domestiques.

2. Un aspect radiographique particulier :

- a) silicose : opacités micronodulaires punctiformes, parfois pseudo-tumorales associées à des adénopathies calcifiées (coquille d'œuf) ;
- b) asbestose : syndrome interstitiel associé à des plaques pleurales calcifiées.

Traitement

1. Curatif : uniquement symptomatique.

2. Préventif : réglementations industrielles et urbaines.

3. Les maladies professionnelles doivent être déclarées et indemnisées : tableaux n° 25 (silice), n° 30 (amiante), n° 33 (béryllium), n° 44 (fer).

HÉMORRAGIE INTRAPULMONAIRE

Causes : chez l'enfant, hémosidérose pulmonaire idiopathique ; chez l'adulte, maladie de Goodpasture (voir p. 860), vascularites avec anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (voir p. 1009), thrombopénies sévères.

Diagnostic

Épisodes dyspnéiques fébriles, hypoxémiant, accompagnés ou non d'hémoptysies.

Explorations

1. Aspects radiographiques non spécifiques : foyers pneumoniques, images réticulo-nodulaires diffuses ou localisées régressives.

2. Anémie hypochrome hyposidérémique.

3. Lavage bronchiolo-alvéolaire : présence de sidérophages (macrophages chargés d'hémosidérose visible à la coloration de Perls).

4. Protéinurie, fonction rénale, anticorps anti-membranes basales (syndrome de Goodpasture) ; anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA, voir p. 1598).

Traitement

Celui de la maladie causale.

PROTÉINOSE ALVÉOLAIRE

Maladie rare de cause inconnue, liée à la présence de matériel « protéinacé » riche en lipides dans les alvéoles. Primitive ou associée à un syndrome hématologique myéloprolifératif.

Diagnostic

Dyspnée avec syndrome interstitiel, insuffisance respiratoire restrictive.

Exploration

Mise en évidence du matériel lipidique au lavage alvéolaire.

Traitement

Lavage alvéolaire thérapeutique dans les formes graves. Facteurs de croissance granulocytaires à l'étude.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE PRIMITIVE

Affection très rare d'origine et de mécanismes inconnus. Atteint surtout les sujets jeunes avec une prédominance féminine. L'existence de formes familiales évoque une « susceptibilité génétique ». Facteurs de risque évoqués ou reconnus :

1. Hypertension portale qu'elle soit intra- ou extra-hépatique.
2. Syndrome de Raynaud isolé, migraines.
3. Taux élevé d'anticorps anti-nucléaires sériques.
4. Anorexigènes (amphétaminiques et dérivés de la finfluramine ou dexinfluramine).
5. Infection VIH.
6. Hépatite C.

Diagnostic

1. Dyspnée d'effort croissante, longtemps isolée.
2. Syncope, lipothymie d'effort, hémoptysie, douleur rétro-sternale angineuse, signes d'insuffisance ventriculaire droite témoignent de la sévérité de la maladie.

Explorations

1. Signes radiographiques, électriques et échographiques d'hypertension artérielle pulmonaire précapillaire.
2. Le parenchyme pulmonaire est normal.
3. La fonction pulmonaire est normale. L'hypoxémie ne s'observe que dans les formes évoluées.
4. La scintigraphie de perfusion ne montre pas de défaut systématisé, mais un aspect « grignoté » de la scintillation périphérique parenchymateuse.

Traitement

1. Prostacycline en perfusions intraveineuses continues : effets bénéfiques démonstratifs sur la survie.
2. Transplantation pulmonaire bilatérale dans les formes non contrôlées par le traitement médical.

Tsunami

Maladies de l'appareil digestif

par J.-C. Rambaud

HÉMORRAGIES DIGESTIVES AIGÜES

Cause importante de morbidité et de mortalité, où l'endoscopie diagnostique et interventionnelle a acquis la première place.

Conduite à tenir immédiate

1. Évaluer l'abondance et la persistance éventuelle du saignement.
2. Réanimation en unité de soins intensifs si saignement abondant et/ou actuel, bon abord veineux et perfusion rapide de sérum physiologique, transfusion de culots globulaires si choc, saignement en cours, hémocrite inférieur à 25 %, risque de reprise du saignement (voir ci-dessous). Arrêt quand hémocrite supérieur à 30 % et saignement arrêté.

3. Évaluation du siège de saignement :

a) hématomèse : origine, en règle générale, gastro-duodénale, mais parfois jéjunale, voire iléale ;

b) méléna : origine, en règle générale, gastro-duodénale, mais origine basse possible si saignement modeste ;

c) hématochésie : origine le plus souvent grêlo-colique, mais origine haute possible si saignement abondant et/ou transit accéléré.

4. En pratique, sonde gastrique et endoscopie haute confirmeront le siège du saignement et/ou de sa cause.

HÉMORRAGIE DIGESTIVE HAUTE

Causes dominées par la maladie ulcéreuse, les ulcères aigus et l'hypertension portale (varices œsophagiennes et gastriques, gastropathie hypertensive). Autres causes possibles : tumeurs de l'œsophage, œsophagite par reflux, ulcère de l'œsophage, ulcère du collet sur hernie hiatale, syndrome de Mallory-Weiss, tumeurs gastriques et de la partie haute du grêle, angiomes, angiodysplasies, télangiectasies gastro-duodéno-jéjunales (Rendu-Osler), tumeurs du duodénum (ampullome vaterien), exulceratio simplex de Dieulafoy, diverticules du grêle, hémobilie, wirsungorragie et leurs causes, rupture d'anévrisme aortique, fistule duodéno-prothétique. Le pronostic est évalué à partir de données cliniques et endoscopiques qui permettent d'apprécier la probabilité d'une reprise du saignement et sa gravité et donc de juger de la nécessité ou non du maintien en soins intensifs.

Diagnostic

1. Anamnèse : médicaments (aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens), alcool, vomissements, douleur épigastrique, amaigrissement récent.

2. Examen clinique : épigastre, ganglion de Troisier, foie.

Explorations

1. Endoscopie haute : intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique. Exige une hémodynamique stable, éventuellement une intubation, au mieux l'administration IV d'érythromycine 30 à 60 minutes avant le geste si l'examen est réalisé en urgence, et toujours une compétence particulière.

2. Échographie et scanner abdominaux si orientation vers affection hépatique ou pancréatique.

3. Artériographie sélective. Intérêt limité aux saignements trop abondants pour permettre l'endoscopie ou siégeant en zone aveugle, pour les localiser et rarement pour en préciser la cause.

I. MALADIE ULCÉREUSE ET ULCÈRES AIGUS GASTRO-DUODÉNAUX

Première cause d'hémorragie digestive. Mortalité de 5 %.

Diagnostic

L'endoscopie d'urgence permet de constater un saignement persistant en jet ou en nappe, ou de mettre en évidence un vaisseau visible, un caillot adhérent, des taches pigmentées du fond de l'ulcère et ainsi d'apprécier le risque de récurrence hémorragique et la nécessiter d'un traitement d'urgence.

Traitement

1. Inhibiteurs de la pompe à protons par voie IV : n'ont pas d'action hémostatique isolément.

2. Injection sclérosante per-endoscopique d'adrénaline ou électrocoagulation uni- ou bipolaire : efficaces sur le saignement actif ou le vaisseau visible. Une 2^e tentative est généralement proposée avant de recourir à la chirurgie.

3. Traitement chirurgical indiqué précocement, surtout chez les malades âgés de plus de 60 ans, en cas d'hémorragie massive ou échec du traitement endoscopique (10 % des cas).

4. Traitement de la maladie ulcéreuse : voir p. 567.

5. Arrêt définitif de l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens si possible, sinon association d'un inhibiteur de pompe à protons.

II. HYPERTENSION PORTALE

30 % des hémorragies digestives hautes ; complique le plus souvent une cirrhose. Mortalité de 37 % au 1^{er} épisode et de 30 % pour les récurrences.

Diagnostic

Sont en cause les varices œsocardiales ou, beaucoup plus rarement, les varices gastriques ou la gastropathie hypertensive.

Traitement

1. Le lactulose ou le lactitol per os et en lavement limitent le risque d'encéphalopathie et une quinolone par voie IV le risque infectieux.

2. On associe actuellement des agents vasoactifs systémiques et un traitement endoscopique :

a) la somatostatine ou l'octréotide, par voie IV, sont efficaces dans 80 % des cas avec peu d'effets secondaires graves, la terlipressine IV expose à des effets secondaires cardiovasculaires ;

b) la ligature des varices œsophagiennes ou les clips (les varices gastriques se traitent par colles biologiques) arrêtent presque toujours le saignement, au prix de rares complications.

3. En cas d'échec, recourir au shunt intrahépatique, efficace dans 70 % des cas, mais avec 50 % d'obturation secondaire et risque d'encéphalopathie hépatique. Le shunt porto-cave chirurgical en urgence expose aussi à l'encéphalopathie et à une mortalité fonction du stade de Child-Pugh. La transplantation hépatique en urgence est rarement possible.

4. La transsection œsophagienne est plus facile, efficace, mais la mortalité est aussi élevée et les récidives ultérieures fréquentes.

5. La prévention des récidives après traitement médical ou endoscopique repose sur la poursuite des ligatures jusqu'à éradication des varices œsophagiennes (50 % de baisse du risque de récurrence) et/ou les bêtabloquants non cardiosélectifs.

6. Le traitement chirurgical de l'hypertension portale se discute à froid en cas d'échec de la prévention médicale. La transplantation hépatique traite la complication et sa cause dans des cas sélectionnés.

HÉMORRAGIE DIGESTIVE BASSE

Causes : tumeurs du côlon et de l'iléon, angiodysplasies du côlon et de l'iléon, diverticules coliques, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, colites et iléocolites infectieuses, toxiques et médicamenteuses, colite ischémique, ulcères coliques et rectaux idiopathiques ou secondaires, diverticule de Meckel, invagination intestinale aiguë, entérocolopathie et rectite radiques, hémorroïdes, fissure anale, corps étranger rectal, ulcération thermométrique, vascularites systémiques, fistules artérielles entériques, anévrisme de l'aorte et de ses branches.

Diagnostic

Basé sur les données cliniques, le toucher rectal, l'anuscopie et la rectoscopie, l'aspect de l'aspiration gastrique.

Explorations

1. Endoscopie haute (5 % des hématochésies ont une cause haute).

2. Si le saignement diminue ou s'arrête, coloscopie après préparation par le macrogol ; transit du grêle ou mieux entéro-scanner, et parfois, si possible, vidéocapsule endoscopique ± entéroscopie. La scintigraphie n'a aucun intérêt, l'artériographie sélective montre rarement la lésion (angiodysplasie, tumeur du grêle).

3. Si le saignement reste actif, artériographie sélective splanchique (siège du saignement si celui-ci est supérieur à 0,5 ml/min, plus rarement sa cause). La scintigraphie aux hématies autologues marquées au ^{99m}Tc (si elle est possible) doit être pratiquée avant l'artériographie.

4. En dernier lieu, laparotomie avec, au besoin, endoscopie du grêle peropératoire.

SAIGNEMENT DIGESTIF OCCULTE

Mécanisme possible de carence en fer et d'anémie microcytaire (voir p. 667). Presque toutes les causes d'hémorragie digestive macroscopique peuvent être responsables d'un saignement microscopique.

NAUSÉES ET VOMISSEMENTS

Le vomissement est un symptôme très fréquent, défini par le rejet actif par la bouche du contenu gastrique. Il est souvent précédé de nausées, qui peuvent être isolées, et s'accompagne habituellement d'un haut-le-cœur.

Principales causes :

Vomissements aigus :

a) causes digestives : occlusion intestinale, irritation péritonéale, pancréatite aiguë, douleur biliaire (« colique hépatique »), cholécystite aiguë, infarctus intestinal, gastro-entérite et entérocolite aiguës, hépatite aiguë, syndrome de Reye ;

b) causes neurologiques : méningite, hémorragie méningée, traumatisme cérébral, migraine ;

c) syndrome vestibulo-labyrinthique (mal des transports) ;

d) radiothérapie, opiacés, antimitotiques, antibiotiques (érythromycine, aminosides), anti-inflammatoires non stéroïdiens et salicylés, bromocryptine, colchicine, théophylline et dérivés, digitaliques (surdosage), lévodopa, œstrogènes, apomorphine et ipéca (vomitifs) ;

e) colique néphrétique, pyélonéphrite aiguë, infarctus du myocarde postéro-diaphragmatique, glaucome aigu, insuffisance surrénale aiguë.

Vomissements chroniques :

a) sténose gastrique, pylorique, duodénale ou intestinale, gastroparésie, pseudo-obstruction intestinale chronique ;

b) hypertension intracrânienne ;

c) insuffisance rénale, acidose (diabète), hypercalcémie, hyponatrémie, insuffisance surrénale lente ;

d) grossesse, hyperemesis gravidarum ;

e) vomissements psychogènes.

Diagnostic

Basé sur :

1. La nature aiguë ou chronique des vomissements.

2. Les caractères (horaire par rapport aux repas, présence d'aliments non digérés, de sang, odeur fécaloïde, soulagement d'une douleur associée, vomissements en jet, retentissement pondéral notamment).

3. Les symptômes associés digestifs ou extradiigestifs, la date des dernières règles, les prises médicamenteuses, l'examen physique.

4. Les explorations orientées par les examens précédents ou systématiques.

Traitement

Le traitement est symptomatique :

1. Correction des désordres hydroélectrolytiques.

2. Anti-émétiques (voir p. 54).

3. En cas de vomissements chroniques incoercibles, aspiration gastrique percutanée et jéjunostomie d'alimentation.

DYSPHAGIES CHRONIQUES

On distingue facilement les dysphagies oropharyngées et œsophagiennes.

I. DYSPHAGIES OROPHARYNGÉES

Principales causes : cancers de la sphère stomatologique et ORL, compressions extrinsèques (goîtres et tumeurs de la thyroïde), sidéropénie (syndrome de

Plummer-Vinson), fistules hautes ; perturbations neuromusculaires au cours de la myasthénie, de la dystrophie musculaire oropharyngée, de la dermatomyosite, des états pseudo-bulbaires, de la maladie de Wilson, etc.

Diagnostic

Ressenties comme une impossibilité d'initier la déglutition. Provoquent des fausses routes vers les voies respiratoires et s'accompagnent parfois d'une voix nasonnée.

Nécessitent souvent des explorations pluridisciplinaires, stomatologiques, ORL et neurologiques.

II. DYSPHAGIES ŒSOPHAGIENNES

Sensation de gêne ou de blocage dans la région rétrosternale lors de la déglutition. Elles commandent dans tous les cas une œsophagoscopie, complétée selon les cas par des radiographies ou une tomодensitométrie thoracique, une échographie et/ou une pH-métrie et/ou une manométrie œsophagiennes.

A. DYSPHAGIES ŒSOPHAGIENNES PAR TROUBLE MOTEUR

Principales causes : achalasie du sphincter inférieur de l'œsophage, maladie des spasmes diffus de l'œsophage, sclérodermie, syndrome CREST (voir p. 1004), neuropathie amyloïde familiale ou neuropathie diabétique.

Diagnostic

Début progressif, longtemps stable. Portent sur les solides et les liquides (caractère paradoxal fréquent) ; sont aggravées par les liquides froids. Le blocage après une bouchée solide peut être généralement vaincu par des déglutitions répétées ou l'ingestion de liquide.

B. DYSPHAGIES ŒSOPHAGIENNES MÉCANIQUES

Principales causes :

1. Tumeurs (cancer épithélial, tumeurs mésoenchymateuses et lymphomes).
2. Sténoses inflammatoires par œsophagite secondaire à une ingestion de caustique (voir p. 560), par reflux gastro-œsophagien, au cours de la maladie de Crohn, de l'épidermolyse bulleuse.
3. Lésions sténosantes du bas œsophage : anneaux œsophagiens inférieurs (anneau de Schatzki et anneau musculaire) ou hypertrophie musculaire diffuse de l'œsophage inférieur.
4. Envahissements et compressions extrinsèques : adénopathies, anévrisme aortique, arc aortique aberrant, cancer bronchique, médiastinites néoplasiques.
5. Diverticule pharyngo-œsophagien de Zenker et hernie hiatale para-œsophagienne.

Diagnostic

Début progressif ou soudain, s'aggravent souvent (selon la cause). Portent initialement exclusivement sur les solides ; ne dépend pas de la température des ingesta. La levée de l'obstacle nécessite souvent une régurgitation.

AÉROPHAGIE ET FLATULENCE

Le tube digestif contient 100 à 200 ml de gaz, surtout dans le côlon. Le volume des gaz rectaux varie fortement avec l'alimentation (200 à 4 200 ml). Le nombre quotidien d'émission des gaz est également variable. L'excès de gaz intestinaux est parfois à l'origine de ballonnement, de douleurs abdominales et d'émissions gazeuses excessives. Deux mécanismes peuvent rendre compte de cette symptomatologie :

1. Hyperproduction de gaz, démontrée par le test respiratoire au lactulose : débit augmenté, composition de type fermentaire (H_2 , CH_4), quelquefois de type

aérophagique (NO₂). Éliminer la consommation excessive de glucides malabsorbés, notamment le lactose, le fructose.

2. Intolérance aux gaz, avec volume de gaz présents dans le tube digestif et émis normal, mais reproduction des symptômes et rétention de gaz lors d'une perfusion jéjunale de gaz.

Diagnostic

1. Éructations et dyspepsie : peuvent résulter d'une véritable aérophagie ou d'une hypersensibilité à la distension. En fait, le plus souvent, l'éructation est un tic.

2. Ballonnement, douleurs abdominales : excès de gaz coliques, souvent associés à une perturbation de l'émission des gaz, soit excessive, soit insuffisante (sensation de blocage). Souvent, le ballonnement est purement subjectif, mais une paroi abdominale déficiente peut donner un faux ballonnement qui disparaît en décubitus.

Traitement

1. Aérophagie : éviter boissons gazeuses, bicarbonatées, aliments aérés, chewing-gum, bonbons. Faire prendre conscience du tic aérophagique (crayon entre les dents), relaxation.

2. Ballonnement : réduire les apports au côlon de substrats fermentescibles. Les enzymes digestifs sont inefficaces et parfois coûteux (extraits pancréatiques). Les antibiotiques et antiseptiques intestinaux ont un effet transitoire et parfois paradoxal par la destruction de la flore consommatrice d'hydrogène. Le charbon semble intéressant pour les gaz malodorants. L'efficacité des argiles est douteuse. La siméthicone pourrait être efficace, en facilitant l'élimination des gaz. Musculation abdominale si faux ballonnement.

DYSPEPSIE CHRONIQUE

Symptômes chroniques semblant émaner de la sphère gastro-duodénale en dehors des causes organiques patentes (ulcère, cancer, reflux gastro-œsophagien typique). Peut relever de causes lésionnelles, ulcère gastro-duodénal et cancer gastrique surtout, de maladies systémiques, diabète et maladies neuromusculaires, ou le plus souvent être fonctionnelle (dyspepsie idiopathique). Cette dernière forme a une prédominance féminine moins franche que dans l'intestin irritable avec lequel il y a une association nette dans 30 % des cas. Rôle controversé du tabagisme, de l'alcoolisme, de la prise chronique d'analgésiques, d'*Helicobacter pylori*. Facteurs psychologiques impliqués dans la demande de soins et la résistance au traitement.

Diagnostic

1. Symptômes évoquant une vidange gastrique ralentie : satiété précoce, sensation de réplétion gastrique persistant plus de 2 heures après un repas normal, sensation de distension épigastrique à prédominance post-prandiale, nausées et vomissements associés.

2. Douleurs épigastriques chroniques de tous types, jusqu'au tableau d'ulcère sans ulcère.

3. Symptômes de reflux gastro-œsophagien associés, mais au deuxième plan.

4. Signes d'alarme devant faire évoquer une dyspepsie secondaire : amaigrissement, dysphagie, hémorragie digestive, antécédents d'œsophagite, de maladie ulcéreuse ou de chirurgie gastrique, de diabète, de

maladie neuromusculaire, anémie ferriprive, âge de plus de 55 ans, symptômes rebelles ou récidivants.

Explorations

1. La gastroscopie s'impose en cas de signes d'alarme. La recherche d'*H. pylori* (sérologie ou test respiratoire) et le traitement d'épreuve par éradication d'*H. pylori* ou inhibiteur de la pompe à protons seul à double dose en son absence ont une forte valeur prédictive de maladie acido-sensible et réduisent le recours à l'endoscopie. Cette stratégie empirique, développée dans les pays où l'endoscopie est rationnée, est moins sûre et finalement aussi coûteuse.

2. La pH-métrie œsophagienne (voir p. 1670) peut être nécessaire en cas de doute sur un reflux gastro-œsophagien.

3. En cas d'échec du traitement initial et de retentissement sévère sur l'état général, en l'absence de lésion digestive et de maladie systémique : mesure de l'évacuation gastrique par scintigraphie ou test respiratoire.

Traitement

1. Étiologique chaque fois que possible.

2. Symptomatique médical. Aucun des traitements proposés n'est supérieur au placebo, efficace dans 30 à 60 % des cas. Pas de régime alimentaire et, au contraire, levée d'interdits abusifs :

a) antisécrétoires gastriques réservés aux formes douloureuses, surtout liées à un reflux gastro-œsophagien, de préférence après pH-métrie ;

b) prokinétiques dans les dyspepsies de type moteur ;

c) l'éradication d'*H. pylori* s'impose dans la maladie ulcéreuse liée à ce germe, mais a un intérêt douteux dans la dyspepsie idiopathique ;

d) prise en charge psychologique, psychothérapie et méthodes comportementales (peu étudiées de façon rigoureuse).

3. Formes rebelles (gastroparésie), avec retentissement sur l'état général et la qualité de vie :

a) mesures diététiques : repas fractionnés, semi-liquides, nutrition entérale, intra-duodénale ;

b) renforcement du traitement médicamenteux, avec érythromycine en cas de gastroparésie diabétique ;

c) chirurgie : gastrostomie ou jéjunostomie de décompression ; gastrectomie partielle ou sub-totale si le trouble moteur est purement gastrique.

CONSTIPATION CHRONIQUE

Incidence : 35 % de la population française. Prédomine chez la femme et chez les sujets âgés. Distinguer :

1. Constipation de transit (perturbation de motricité colique) : diminution de la fréquence des selles à moins de 3 par semaine.

2. Constipation terminale ou dyschésie rectale par perturbation de l'évacuation des selles : émission difficile, avec importants efforts de poussée, de selles dures, alternant parfois avec une fausse diarrhée, des sensations d'exonération incomplète ou la perte du besoin d'exonération, malgré l'abondance des selles au toucher rectal.

Diagnostic

1. Interrogatoire soigneux, incluant les caractères de la constipation et les symptômes associés ainsi que le régime alimentaire (teneur en fibres).
2. Examen physique abdominal et général.

Explorations

1. Examen proctologique (marge anale, toucher rectal, anoscopie, rectoscopie).
2. Coloscopie systématique à partir de l'âge de 50 ans.
3. Si ces examens sont négatifs, test thérapeutique avec administration de son (20 g/j) ou de mucilage et d'un stimulant de l'exonération.
4. En cas d'échec :
 - a) mesurer le temps de transit colique aux pellets (marqueurs radio-opaques) ;
 - b) pratiquer une manométrie anorectale ;
 - c) reprendre au besoin la recherche d'une cause extra-digestive, endocrinienne notamment.

Complications

Hémorroïdes, fissure anale, plutôt causes que conséquences. Impaction fécale, incontinence fécale, encoprésie. Usage de laxatifs « stimulants », parfois immodéré (maladie des laxatifs, voir p. 600).

Traitement

1. Troubles de l'évacuation rectale :
 - a) syndrome du périnée descendant : rééducation périnéale et anale ; rectopexie au promontoire et sigmoïdectomie en cas de prolapsus rectal extériorisé ;
 - b) hypertonie du canal anal : rééducation par biofeedback, inhibiteurs calciques et dérivés nitrés ;
 - c) troubles de la perception rectale : stimulants de l'exonération, biofeedback.
2. Troubles de la progression : alimentation riche en fibres ; intestin irritable : antispasmodiques, fibres (son, mucilage) ; inertie colique : laxatifs osmotiques (lactulose, lactitol, macrogol).
3. En cas d'échec et de constipation sévère sans signe extracolique de pseudo-obstruction intestinale chronique, sans trouble psychiatrique, discuter une colectomie totale aux résultats aléatoires (à faire précéder d'un bilan complet à la recherche d'un trouble moteur gastro-intestinal).

DIARRHÉE ET SYNDROME DYSENTÉRIQUE AIGUS

Mode d'installation brusque et durée d'évolution inférieure à 4 semaines. Principaux mécanismes : diarrhée sécrétoire, osmotique ou motrice, généralement sans lésion intestinale ; diarrhée avec lésions muqueuses siègeant en règle générale dans le rectocolon et/ou l'iléon, parfois le jéjunum. Si une diarrhée sanglante ou un syndrome dysentérique traduisent toujours une atteinte organique colique et/ou iléale, une diarrhée hydrique ne permet pas de conclure à l'absence d'une telle atteinte.

Diagnostic

Orienté par les données cliniques (voir tableau 127). Celles-ci sont complétées au besoin par l'examen bactériologique et parfois parasitologique des selles, la rectoscopie avec biopsies (histologie, culture). Un

traitement probabiliste par antibiotique (norfloxacine ou cotrimoxazole) est une alternative quand on soupçonne une cause bactérienne.

Tableau 127. — Orientation étiologique des diarrhées et syndromes dysentériques aigus.

CAUSE	ORIENTATION
Indigestion	Anamnèse
Intolérance ou allergie	Anamnèse, signes d'anaphylaxie, consommation de plantes laxatives
Intoxication	Anamnèse : champignons, métaux lourds, dinoflagellées
Médicaments	Anamnèse, ordonnance
Parasites	Séjour en zone endémique, SIDA
Ischémie aiguë	Effort physique intense
Infections bactériennes/virales	Syndrome infectieux, toxi-infection alimentaire collective, turista (voir p. 583)
Émotions	Facteur de stress

DIARRHÉES CHRONIQUES

Poids moyen des selles supérieures à 300 g/24 h (alimentation occidentale, pauvre en fibres alimentaires) pendant 4 semaines ou plus, qu'elle soit intermittente ou continue. La pesée des selles, 3 jours de suite, élimine une fausse diarrhée du constipé ou une incontinence fécale. Le nombre de selles est généralement augmenté (> 3/24 h) ainsi que leur teneur en eau. Elles résultent d'un afflux hydrique (voir Diarrhées hydriques ci-dessous) ou d'une malabsorption (voir Syndrome de malabsorption, p. 551).

DIARRHÉES HYDRIQUES

Définies par la normalité des tests d'absorption intestinale (une stéatorrhée modérée inférieure à 15 g/j est possible), elles sont classées sur le plan physiopathologique grâce au test au carmin, à la mesure de la concentration du sodium et du potassium dans l'eau fécale extra-cellulaire (centrifugation) qui permet de calculer le trou osmotique. Au besoin, est pratiquée une épreuve de jeûne de 48 heures. La mesure de l'osmolarité réelle de l'eau fécale doit être faite quand une diarrhée factice est soupçonnée.

I. DIARRHÉES SÉCRÉTOIRES

Le mécanisme d'hypersécrétion n'est pas univoque, et peut s'associer à une malabsorption par insuffisance biliaire et pancréatique fonctionnelle.

Diagnostic

1. Abondance : poids moyen des selles supérieures à 500 g/24 h, parfois plusieurs litres (causes endocrines).

2. Résistance au jeûne.

3. Trou osmotique normal, avec un [K] fécal élevé, possibilité d'une hypokaliémie et d'une acidose métabolique.

Principales causes

Tableau 128. — Causes des diarrhées sécrétoires.

CAUSE	MÉTHODES DE DIAGNOSTIC
Laxatifs « irritants » : a) anthraquinones b) autres (bisacodyl, phénolphthaléine)	Fouille, mélanose rectocolique, recherche des métabolites urinaires Fouille, recherche dans le sang et les urines
Biguanides, colchicine, digitaliques	Interrogatoire, ordonnances
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Anamnèse, rectoscopie, coloscopie et entéroscopie avec biopsies, transit du grêle
Colites infectieuses (<i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>Plesiomonas</i>)	Coproculture
Polypose adénomateuse familiale	Coloscopie avec polypectomie
Adénome villosus hypersécrétant	Rectoscopie et coloscopie avec biopsies
Colites lymphocytaire et collagène	Coloscopie avec biopsies
Sténoses coliques	Coloscopie, lavement baryté
Parasitoses : lamblase	Parasitologie des selles et du liquide jéjunale, biopsies duodénales
Cryptosporidiose et microsporidiose	Examen parasitologique des selles, biopsies grêle et colon
Cytomégalovirus, virus de l'herpès	Rectoscopie et coloscopie avec biopsies, sérodiagnostic et virémie
Choléra endocrine	VIP plasmatique, recherche de la tumeur insulaire ou sympathique
Gastrinome	Tubage gastrique, chromograninémie, gastrinémie basale, test à la sécrétine, recherche de la tumeur insulaire
Mastocytose systémique	Urticaire pigmentaire, histaminémie, tryptase sérique, transit gastrique basal, biopsies cutanées et osseuses
Maladie de Crohn	Examen proctologique, iléo-coloscopie avec biopsies, exploration radiologique du grêle (entéro-IRM++)
Rectocolite hémorragique	Rectoscopie et coloscopie avec biopsies
Chlorhydorrhée congénitale	Néonatale

II. DIARRHÉES OSMOTIQUES

Dues à l'ingestion méconneue ou volontaire de petits solutés peu ou pas absorbables et donc osmotiquement actifs. Il s'ensuit un afflux d'eau et d'électrolytes dans le grêle proximal, avec accélération du transit secondaire, débordant les capacités d'absorption colique ; une augmentation des fermentations coliques est en cause, si le soluté osmotiquement actif est du fructose, un disaccharide (lactose, lactulose), ou un sucre-alcool (chewing-gum, boissons light), ou un oligofructosaccharide.

Diagnostic

1. Mise en évidence de l'agent osmotiquement actif dans les selles.
2. Arrêt de la diarrhée au cours du jeûne, sauf prise clandestine persistante du laxatif osmotique (à rechercher sur les selles recueillies lors de l'épreuve de jeûne).
3. Trou osmotique élevé ($> 120 \text{ mOsm/l}$), sauf en cas d'ingestion de sulfate ou de phosphate de sodium, pH fécal bas en cas de sucre non absorbable fermentescible.

Principales causes

Tableau 129. — Causes des diarrhées osmotiques.

MÉCANISME	CAUSE	TESTS DIAGNOSTIQUES
Malabsorption spécifique des hydrates de carbone	Déficit en lactase	Intolérance au lait, test respiratoire H_2 au lactose, test d'exclusion-réintroduction
	Déficit en saccharase-isomaltase	Diarrhée remontant à l'enfance, test respiratoire H_2 au saccharose
	Lactulose	Anamnèse
Malabsorption des monosaccharides, sucre-alcools, etc.	Glucose et galactose	Début néonatal
	Fructose	Anamnèse, test respiratoire H_2
	Mannitol, sorbitol, fructo-oligosaccharides	Anamnèse
Malabsorption des ions di- et trivalents	Laxatifs osmotiques (SO_4Na_2 et SO_4Mg)	Interrogatoire, test au chlorure de baryum, dosage du SO_4 et du Mg dans les selles
	(PO_4Na_3)	Interrogatoire, dosage du PO_4 dans les selles
Anti-acides	Oxyde de magnésie, hydroxyde de magnésie	Interrogatoire, dosage du Mg dans les selles

Traitement

Suppression de l'agent osmotiquement actif.

III. DIARRHÉES MOTRICES

Caractères cliniques très particuliers : selles nombreuses, mais en règle générale de poids faiblement augmenté, émissions impérieuses, avec parfois incontinence, matinales et post-prandiales, présence dans les selles d'aliments non digérés ingérés le jour même, efficacité des ralentisseurs du transit.

Principales causes : voir tableau 130.

Diagnostic

1. Test au carmin anormalement court (temps d'apparition < 8 heures).
2. Effet du jeûne variable (malabsorption possible des sécrétions digestives endogènes).
3. Ionogramme fécal peu étudié : un trou osmotique et un pH acide ont été observés, rattachés à la malabsorption des acides gras à chaîne courte par le côlon (temps de transit trop court).

Traitement

Lopéramide, 4 à 8 gélules à 2 mg/j ; codéine, 40 à 80 mg/j.

Tableau 130. — Causes des diarrhées motrices.

MÉCANISME	CAUSE	TESTS DIAGNOSTIQUES
Endocrinien	Hyperthyroïdie	TSH, T3, T4
	Cancer médullaire de la thyroïde	Calcitonine plasmatique, échographie et scintigraphie thyroïdiennes, ponction thyroïdienne
	Syndrome carcinoïde	5-HIAA urinaire, sérotonine plasmatique, échographie, entéroscooper et miniponction biopsie hépatique, transit baryté du grêle
Neurologique	Vagotomie tronculaire ou sélective	Anamnèse
	Sympathectomie lombaire	Anamnèse
	Neuropathie diabétique et amyloïde	Anamnèse, examen neurologique, électromyogramme, signes de dysautonomie, protéinurie
	Syndrome de Shy Drager, hypotension orthostatique primitive	Données cliniques, tests pharmacologiques
	Affections médullo-encéphaliques diverses	Données cliniques, tomodensitométrie, IRM
Lésion organique ou fonctionnelle du tube digestif	Gastrectomie	Anamnèse
	Résection iléale terminale	Anamnèse, transit baryté du grêle
	Maladie de Crohn	Entéro-IRM, iléocoloscopie, capsule endoscopique
	Grêle radique	Anamnèse, transit baryté du grêle, iléocoloscopie
	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Anamnèse, transit du grêle, iléocoloscopie, capsule endoscopique
	Yersiniose	Capsule endoscopique, iléo-coloscopie, culture, sérologie
	Malabsorption sélective des sels biliaires	Test thérapeutique à la cholestyramine
Syndrome de l'intestin irritable*	Atrophie villositaire iléale isolée	Iléocoloscopie
	Facteurs psychiques, antécédents de dysenterie amibienne	Diagnostic clinique, après exclusion des autres causes

* 80 à 90 % des diarrhées motrices.

SYNDROME DE MALABSORPTION

Anomalies de l'absorption dans l'intestin grêle. Principales causes :

1. *Perturbation de la phase intraluminal de la digestion* :
 - a) achylie gastrique : malabsorption isolée de la vitamine B₁₂ (voir p. 689) ;
 - b) insuffisance en sels biliaires dans le duodéno-jéjunum : cholestase chronique, fistules biliaires externes ou internes, malabsorption iléale, chélation (cholestyramine), précipitation (néomycine) ou déconjugaison (pullulation microbienne intestinale, voir p. 580) des sels biliaires ;
 - c) insuffisance pancréatique exocrine organique (voir p. 664) ou fonctionnelle par mauvais mélange des sécrétions bilio-pancréatiques avec le bol alimentaire (gastrectomies avec anastomose gastro-jéjunale et syndrome de l'anse afférente) ou inactivation des enzymes (syndrome de Zollinger-Ellison, voir p. 585) ;
 - d) colonisation bactérienne chronique du grêle (voir p. 580).
2. *Perturbations de la phase muqueuse de l'absorption intestinale* :
 - a) syndrome d'atrophie villositaire : maladie cœliaque (voir p. 577) et dermatite herpétiforme (voir p. 1050), sprue tropicale (voir p. 579), atrophie iléale isolée, entéropathies immunes et auto-immunes, entéropathies du syndrome d'immuno-dépression acquise, néomycine à forte dose, gastro-entérite à éosinophiles, intolérance aux protéines du lait de vache (voir p. 1457) ;
 - b) infiltrations de la paroi intestinale au cours de la maladie de Whipple (voir p. 580), du SIDA (*Mycobacterium avium intracellulare*), de la maladie de Crohn (voir p. 589), des lymphomes intestinaux, de la maladie des chaînes alpha (voir p. 576), de la pneumatose kystique intestinale, des localisations de l'amylose et de la sclérodermie ;
 - c) résections étendues du grêle ou fistules internes spontanées ou courts-circuits chirurgicaux ;
 - d) grêle radique (voir p. 598) ;
 - e) insuffisance artérielle mésentérique supérieure chronique (voir p. 621).
3. *Perturbation du drainage lymphatique du grêle* : voir Gastro-entéropathies exsudatives, p. 552.
4. *Anomalies sélectives de la digestion et du transport entérocytaire (enfants surtout)* :
 Déficit en disaccharidases (voir p. 1456), malabsorption des monosaccharides à transfert actif (glucose, galactose), abêtalipoprotéinémie (voir p. 988), maladie d'Anderson (trouble de formation des chylomicrons), malabsorption congénitale des sels biliaires, déficit congénital en entérokinase. Maladies ne donnant pas de signes digestifs : maladie de Hartnup (voir p. 975), maladie des couches bleues, cystinurie (voir p. 974), intolérance aux protéines avec lysinurie, syndrome de Lowe, iminoglycinurie familiale, malabsorption congénitale de l'acide folique, malabsorptions iléales primitives de la vitamine B₁₂ (maladie d'Imerslund-Najman-Gräsbeck, déficit en transcobalamine II), acrodermatitis enteropathica, malabsorption congénitale du magnésium.

Diagnostic

Basé sur :

1. *Troubles digestifs* : stéatorrhée, associée ou non à une diarrhée hydrique, ballonnement abdominal, digestion lente, anorexie.
2. *Conséquences nutritionnelles* :
 - a) amaigrissement très fréquent, déshydratation et désordres électrolytiques (hypokaliémie) rares ;
 - b) la carence protéique peut se révéler par la fonte musculaire, les œdèmes, l'arrêt de la croissance et l'impubérisme chez l'enfant ;
 - c) lésions cutanéomuqueuses : pigmentation cutanée, pellagre, hypoparatisme digital, glossite et/ou stomatite aphteuse ;
 - d) insuffisances endocriniennes ;
 - e) anémie : soit hypochrome ferriprive, soit macrocytaire avec mégalo-blastose médullaire, soit dimorphe ;

f) ostéomalacie et/ou tétanie hypocalcémique, en règle générale secondaire à une hypomagnésémie ;

g) syndrome hémorragique par avitaminose K.

3. *Manifestations extra-digestives* : en rapport avec la maladie causale, elles facilitent le diagnostic et orientent les explorations.

Explorations

1. *Explorations « statiques »* à la recherche de signes carenciels (voir Explorations fonctionnelles statiques de l'absorption intestinale, p. 1672) :

a) vitamine D : syndrome ostéomalacique (hypocalcémie, hypophosphorémie inconstante, phosphatases alcalines augmentées) ;

b) hypolipémie totale et hypocholestérolémie, hypoprotidémie totale et surtout hypoalbuminémie et hypogammaglobulinémie en cas d'entéropathie exsudative associée ;

c) vitamine K : hypoprothrombinémie corrigée par la vitamine K parentérale ; facteur V normal ;

d) diminution des folates, de la vitamine B₁₂ sériques.

2. *Explorations dynamiques* à la recherche d'une malabsorption des graisses (stéatorrhée), du D-xylose, des disaccharides, de la vitamine B₁₂ et des sels biliaires (voir Explorations fonctionnelles dynamiques de l'absorption intestinale, p. 1673).

3. *Explorations à visée étiologique* :

a) endoscopie haute et basse couplée avec des biopsies duodénales, iléales et rectocoliques multiples, pratiquée en 1^{er} lieu, étant donné sa forte rentabilité diagnostique ;

b) tests dynamiques d'absorption utiles pour le suivi et la recherche de causes non évidentes par les examens endoscopiques.

Traitement

En attendant les effets du traitement étiologique, ou indéfiniment lorsque celui-ci n'existe pas, corriger la dénutrition protéino-énergétique et les carences minérales, vitaminiques et en oligo-éléments :

1. La voie orale peut être suffisante si persistent des capacités résiduelles d'absorption : régime alimentaire riche en protides et en amidon, supplémentation adaptée (potassium, fer ferreux, acide folique, vitamines liposolubles, oligo-éléments, zinc particulièrement).

2. Si la voie orale est insuffisante, la nutrition entérale à débit continu peut être efficace, mais le plus souvent la nutrition parentérale totale s'avère nécessaire (voir p. 20).

GASTRO-ENTÉROPATHIES EXSUDATIVES

Déperdition excessive de protéines d'origine lymphatique ou plasmatique dans le tractus gastro-intestinal. Le retentissement de la fuite digestive sur le pool et donc la concentration sanguine d'une protéine est d'autant plus grand que son turn-over est plus lent (albumine, IgG). Causes :

1. *Obstructions lymphatiques* : lymphangiectasies intestinales primitives, atteinte des lymphatiques entéro-mésentériques par une maladie maligne, infectieuse ou inflammatoire (lymphome, tuberculose, maladie de Whipple, intestin radique, fibrose rétropéritonéale, mésentérite rétractile, sarcoidose), compression lymphatique (cancer du corps du pancréas, faux kyste pancréatique, tumeur du mésentère).

2. *Hyperpression lymphatique secondaire à une hypertension veineuse* : péricardite constrictive, insuffisance cardiaque droite.

3. *Altérations de la muqueuse gastrique ou intestinale*, localisées ou diffuses :

a) avec ulcérations ou érosions muqueuses : ulcères gastro-duodénaux, syndrome de Zollinger-Ellison, gastrites érosives et varioliformes, jéjuno-iléites ulcéreuses non spécifiques, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, intestin radique, tumeurs bénignes et malignes du tractus digestif ;

b) sans ulcérations ni érosions muqueuses : maladie de Ménétrier, gastrite hypertrophique hypersécrétante, syndrome de Zollinger-Ellison, maladie cœliaque, sprue tropicale, colonisation bactérienne chronique du grêle, parasitoses (lamblase, helminthiases), gastro-entérite à éosinophiles, lupus érythémateux systémique, polypes adénomateux, polypose adénomateuse.

Diagnostic

1. La perte protéique digestive peut n'être qu'un épiphénomène sans traduction clinique.

2. Œdèmes périphériques et parfois épanchements séreux (chyleux ou non) traduisent l'hypoprotidémie. La plupart des autres signes cliniques sont sous la dépendance de l'affection causale.

Explorations

1. Hypoprotidémie (hypoalbuminémie, hypogammaglobulinémie) généralement sévère. Une hypocalcémie, une lymphopénie avec déficit de l'immunité cellulaire et une malabsorption lipidique accompagnent les pertes de protéines quand une fuite de lymphes en est responsable.

2. Démonstration de la fuite protéique digestive, p. 1675.

3. Si la cause n'est pas évidente, compléter les investigations :

a) fuite lymphatique : endoscopie duodéno-jéjunale, échocardiographie, IRM cardiaque, tomodensitométrie abdominale, lymphographie isotopique ;

b) perte protéique secondaire à des lésions ulcérées ou non du tractus digestif : endoscopie avec biopsies.

Traitement

1. Étiologique.

2. En cas d'obstruction lymphatique intraitable, la réduction du flux lymphatique par les régimes où les graisses usuelles sont remplacées par des triglycérides à chaîne moyenne est efficace. Exceptionnellement, une fistule lympho-intestinale peut être traitée chirurgicalement.

REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN

Des épisodes de reflux acide de courtes durées existent chez le sujet sain. Ils sont pathologiques lorsqu'ils sont anormalement fréquents et/ou longs et à l'origine de symptômes et/ou d'une œsophagite. Un reflux gastro-œsophagien symptomatique affecte 30 % de la population, mais une minorité consulte. Son incidence et sa sévérité augmentent avec l'âge. Un reflux bilio-pancréatique, très agressif, s'observe après chirurgie gastrique et/ou œsophagienne.

Diagnostic

1. Une symptomatologie typique suffit au diagnostic avant 50 ans : pyrosis, brûlures épigastriques et/ou rétrosternales, régurgitations acides, syndrome postural, odynophagie, dysphagie.

2. Symptômes plus atypiques : douleurs pseudo-angineuses, infections ORL ou bronchiques.

3. Une dyspepsie de type moteur est souvent associée (voir p. 544).
4. Test thérapeutique avec une dose double d'inhibiteur de la pompe à protons : sensible, mais faible spécificité.

Explorations

1. Une œsogastroscope est nécessaire après l'âge de 50 ans et/ou en cas de symptômes d'alarme (odynophagie, dysphagie), d'échec du traitement ou de récurrence précoce. Décèle une œsophagite dans 25 % des cas et souvent une hernie hiatale par glissement.
2. La pH-métrie œsophagienne de 24 heures est l'examen le plus sensible en cas de symptomatologie peu spécifique et en pré-opératoire.
3. Le transit baryté est utile en cas de sténose infranchissable par l'endoscope. Il est indispensable avant chirurgie.

Complications

1. *Endobrachyœsophage (muqueuse de Barrett)*

Remplacement de la muqueuse malpighienne du bas œsophage par une muqueuse de type glandulaire, fundique, jonctionnelle, intestinale dite spécialisée. Cette dernière est une condition précancéreuse (voir Cancer de l'œsophage ci-dessous).

2. *Sténose œsophagienne*

Complicue 1 % des œsophagites par reflux. Souvent bénigne et asymptomatique. Risque accru par l'altération de la clairance œsophagienne (voir Troubles moteurs œsophagiens, p. 557), par la présence d'un endobrachyœsophage et en cas d'intubation gastrique prolongée chez le sujet âgé.

3. *Ulcère de l'œsophage*

Il accompagne souvent une sténose et siège soit en muqueuse d'endobrachyœsophage, soit à la jonction de celle-ci avec la muqueuse malpighienne.

4. *Hémorragie digestive*

Rare, elle provient d'un ulcère œsophagien ou d'un saignement en nappe d'œsophagite.

5. *Manifestations ORL*

Fréquentes : enrouement ou toux chronique, paresthésies et brûlures pharyngées, fausses angines récidivantes, otalgies et cervicalgies, laryngite postérieure chronique, apnées obstructives nocturnes, laryngospasme.

6. *Complications broncho-pulmonaires*

Asthme (où le reflux est plutôt secondaire, mais aggrave la maladie) (20 %), bronchite chronique (20 %), broncho-pneumopathies récidivantes (15 %), bronchiectasies, fibrose pulmonaire.

Devant ces manifestations ORL et broncho-pulmonaires, le reflux gastro-œsophagien ne peut être incriminé qu'en cas de positivité de la pH-métrie œsophagienne et du test thérapeutique prolongé 1 à 2 mois.

Traitement

Soulager les symptômes, cicatriser l'œsophagite, prévenir les rechutes. Conseiller la sur-élévation de la tête du lit.

1. La prise au coup par coup d'un alginat, d'un anti-acide ou d'un anti-histaminique H₂ effervescent à demi-dose convient en cas de manifestations espacées.

2. Les inhibiteurs de pompe à protons sont efficaces dans 80 à 90 % des cas sur les symptômes et l'œsophagite. En cas de rechute après arrêt, le traitement d'entretien à demi-dose est efficace dans 70 % des cas.

3. La fundoplicature complète (Nissen) ou postérieure (Toupet) par voie coelioscopique est une alternative chez les malades non âgés : donne les mêmes résultats positifs, du moins à court et moyen termes, que les inhibiteurs de pompe à protons, avec des effets secondaires rares dont le seul sévère est la vagotomie accidentelle. La diversion duodénale s'adresse aux échecs de la fundoplicature et au reflux bilio-pancréatique.

4. Sténose œsophagienne par reflux : dilatations endoscopiques progressives sous inhibiteurs de la pompe à protons à dose optimale et continus. Une fundoplicature est rarement proposée car malades âgés.

5. Complications ORL et bronchopulmonaires : inhibiteurs de la pompe à protons à double dose, efficaces si l'indication est légitime. La fundoplicature a les mêmes indications que ci-dessus.

6. Endobrachyœsophage : en l'absence de dysplasie à muqueuse spécialisée, simple surveillance. En cas de dysplasie à muqueuse spécialisée, le traitement classique est la résection chirurgicale en cas d'échec du traitement endoscopique.

HERNIES HIATALES

La plus fréquente des lésions du tube digestif.

Diagnostic

1. Les hernies par glissement, les plus nombreuses (75 %), sont souvent petites et intermittentes ; la position intra-thoracique du cardia et l'ouverture de l'angle de His favorisent le reflux gastro-œsophagien ou du moins le rendent plus sévère.

2. Les hernies para-œsophagiennes par roulement (20 %), où le cardia est en place, et les hernies mixtes (5 %), sont en règle volumineuses et sont l'équivalent d'une « tumeur intermittente » du médiastin ; elles s'associent souvent à une cyphoscoliose importante et à un volvulus gastrique, avec un risque d'étranglement herniaire.

Complications

Possibilité d'hémorragie par ulcère du collet et d'anémie par saignement occulte.

Traitement

Chirurgical si nécessaire.

SYNDROME DE MALLORY-WEISS

Lacérations longitudinales courtes, mais profondes de la muqueuse de la région œsocardiale provoquées par des vomissements violents et répétés, plus rarement par un paroxysme de toux, une crise d'asthme ou d'épilepsie. Cause d'hématémèses souvent sévères, dont la fréquence relative a été longtemps méconnue.

Diagnostic

Basé sur l'anamnèse et sur l'œsogastroscope.

Traitement

Coagulation ou suture des ulcérations si l'hémorragie ne se tarit pas spontanément.

CANCER DE L'ŒSOPHAGE

Troisième cancer masculin en France. Mauvais pronostic dû à un diagnostic tardif car longtemps non sténosant et à envahissement ganglionnaire et de voisinage précoce du fait de l'absence de séreuse. Deux types histologiques :

1. Carcinome épidermoïde : 9 fois sur 10 après 50 ans ; étiologie alcoolotabagique en France. Une dysplasie de haut grade précède le cancer. L'achalasie, les membranes œsophagiennes, les antécédents de brûlure caustique de l'œsophage, la maladie cœliaque non traitée sont des conditions précancéreuses. Localisation au tiers moyen (50 %), au tiers inférieur (25 %), au tiers supérieur (15 %), multifocale (10 %). Résurgences sous-muqueuses à distance (10 %). Atteinte lymphatique longitudinale et dans le sens descendant précoce.

2. Adénocarcinome : incidence croissante. Rôle majeur de l'endobrachyœsophage avec muqueuse spécialisée (voir Reflux gastro-œsophagien, p. 553). Une dysplasie de haut grade précède le cancer. Extension ganglionnaire 2 fois sur 3 lors du diagnostic.

La survie à 5 ans des cancers invasifs est de 5 à 10 % (la résecabilité globale n'excède pas 20 à 25 %). Après résection jugée radicale (plus de tumeurs décelables ou R0) et radiochimiothérapie concomitante, la survie à 5 ans est de 25 %.

Diagnostic

1. Dépistage de la dysplasie et du cancer superficiel lors de toute endoscopie chez un sujet à risque, et systématique en cas de cancer ORL ou bronchique et d'endobrachyœsophage à muqueuse spécialisée.

2. Dysphagie de type lésionnel, souvent précédée de sensations d'accrochage négligé.

3. Altération de l'état général par anorexie.

4. Douleurs thoraciques ou épigastriques, régurgitations, hématemèse, fausses routes, anémie, hypercalcémie sont tardifs.

5. Recherche d'adénopathie sus-claviculaire, de métastases hépatiques ou pleurales.

Explorations

1. Œsophagogastroskopie avec biopsies, répétée après dilatation en cas de sténose. Les altérations discrètes d'un cancer superficiel sont mieux vues après coloration vitale, qui recherche aussi les résurgences du cancer invasif.

2. Transit baryté et œsophagoscopie : précisent le siège, la hauteur et l'extension circonférentielle de la lésion, peuvent découvrir une fistule trachéobronchique.

3. Tomodensitométrie ou IRM : dépistent les métastases thoraciques et abdominales.

4. Echo-endoscopie, au besoin avec les mini-sondes : sensible et spécifique pour l'évaluation de l'extension à la paroi, aux organes médiastinaux et aux ganglions.

5. Examen ORL et bronchoscopie sont systématiques.

Ces examens évaluent la résecabilité. L'opérabilité dépend de l'état nutritionnel, respiratoire, hépatique et coronarien.

Traitement

1. Œsophagectomie passant 10 cm au-dessus du pôle supérieur de la tumeur et pratiquée selon le siège et le stade de la lésion par voie thoracique et abdominale ou par voie transhiatale, avec anastomose en règle œsogastrique. Elle inclut la petite courbure gastrique (ganglions coronaires stomachique).

2. Radio-chimiothérapie concomitante :

a) utilisée de façon néoadjuvante après résection radicale ;

b) à titre palliatif chez des malades non résécables ou inopérables.

3. Les endoprothèses (fistules, tumeur infiltrante), la destruction tumorale endoscopique peuvent être utilisées isolément (survie courte prévisible) ou en association à la radio-chimiothérapie. Jéjunostomie en ultime recours.

4. Patients à risque chirurgical élevé, dont le cancer ne dépasse pas la muqueuse en échoendoscopie : mucosectomie, difficile ; thérapie photodynamique ; œsophagectomie sans thoracotomie (voie transhiatale).

**TROUBLES MOTEURS ET SENSITIFS
ŒSOPHAGIENS**

Peuvent être primitifs (achalasie du sphincter inférieur de l'œsophage, spasmes diffus, œsophage casse noisette) ou secondaires à de nombreuses affections :

1. Pseudo-achalasie (simule l'achalasie cliniquement et manométriquement) :

a) tumeurs : adénocarcinome du bas œsophage ou du cardia ou extension œsophagienne d'un cancer de voisinage ou de métastases (sein, prostate) ;

b) maladie de Chagas ;

c) causes diverses : pseudo-obstruction intestinale chronique, œsophagite à éosinophiles, amylose, dystrophies musculaires, diabète, certaines endocrinopathies, maladie de Parkinson.

2. Connectivites : sclérodermie, polymyosite et dermatomyosite (atteignant surtout les muscles striés : dysphagie haute et fausses routes), lupus érythémateux disséminé, connectivites mixtes, syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde.

I. ACHALASIE DU SPHINCTER INFÉRIEUR DE L'ŒSOPHAGE

Incapacité du sphincter inférieur de l'œsophage à se relâcher lors de la déglutition, avec absence de péristaltisme.

Diagnostic

Basé sur :

1. La dysphagie, d'emblée pour les liquides comme pour les solides et souvent paradoxale, longtemps intermittente.

2. Les douleurs en règle générale indépendantes des repas, fréquemment nocturnes, épigastriques et surtout rétro-sternales, pseudo-angineuses ; observées surtout à la phase initiale de la maladie et dans l'achalasie vigoureuse (voir Manométrie œsophagienne, p. 1670).

3. Les régurgitations brutales et souvent très abondantes, tardives.

4. Les fausses routes responsables de toux ou de dyspnée nocturne, d'infections pulmonaires à répétition ; le hoquet est plus rare.

5. L'amaigrissement, fonction de la sévérité de la dysphagie.

Explorations

1. L'étude manométrique de la motricité œsophagienne permet le diagnostic le plus précoce. Elle montre l'apéristaltisme du corps

œsophagien, l'absence de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage lors de la déglutition, l'augmentation inconstante de sa pression au repos.

2. L'endoscopie montre le rétrécissement spasmodique du bas œsophage et, à un stade avancé, l'aspect classique du méga-œsophage. Elle contribue au diagnostic d'achalasie secondaire et dépiste au stade de méga-œsophage, un éventuel cancer épidermoïde.

Principales complications

Infections et fibrose pulmonaires, parfois révélatrices. Cancer épidermoïde développé à bas bruit sur le corps œsophagien dilaté (possible même après traitement). Sténose peptique du bas œsophage après opération de Heller.

Traitement

1. Médical par dérivés nitrés, inhibiteurs calciques (vérapamil, nifédipine) avant chaque repas : durée d'action très brève, prescription transitoire ou réservée aux échecs des autres traitements.

2. Dilatation pneumatique brusque du sphincter inférieur, de première intention, répétée au besoin. Elle expose au risque de perforation et de reflux gastro-œsophagien et de sténose par reflux (0,7 %).

3. L'injection de toxine botulique dans le sphincter inférieur est remise en cause en raison de cas d'accidents toxiques mortels.

4. L'opération de Heller (cardiomyotomie extramuqueuse) complétée par un montage anti-reflux ne s'adressait plus qu'aux échecs de la dilatation pneumatique. Pratiquée sous laparoscopie et ainsi plus précise, elle redevient pour certains le traitement de première intention.

Les résultats thérapeutiques sont en règle excellents (3 % de sténoses par reflux).

II. SPASMES DIFFUS DE L'ŒSOPHAGE

Défaut de péristaltisme œsophagien typiquement sans anomalie du sphincter inférieur de l'œsophage, mais des formes intermédiaires entre achalasie et spasmes diffus de l'œsophage existent.

Diagnostic

Douleurs thoraciques, parfois pseudo-angineuses intermittentes (repas, stress), et dysphagie paradoxale isolées ou associées.

Explorations

1. Absence de lésion organique (endoscopie œso-gastro-duodénale).

2. La manométrie œsophagienne montre une onde péristaltique normale du tiers supérieur, qui se transforme en une ou plusieurs contractions stationnaires, souvent de grande amplitude et de longue durée ; parfois surviennent des contractions spontanées entre les déglutitions. La frontière avec les troubles aspécifiques du péristaltisme œsophagien (personnes âgées, reflux gastro-œsophagien) est difficile à établir sur les seules bases manométriques.

3. La pH-métrie œsophagienne de 24 heures est donc indispensable, ainsi qu'un test thérapeutique aux inhibiteurs de la pompe à protons.

Traitement

1. En cas d'anomalie du sphincter inférieur : trinitrine, inhibiteurs calciques, dilatation pneumatique (voir ci-dessus, le traitement de l'achalasie).

2. Formes sévères : l'œsophagomyotomie étendue à tout le segment atteint donne globalement de moins bons résultats que l'opération de Heller dans l'achalasie.

III. ŒSOPHAGE CASSE-NOISETTE

Fréquence d'un reflux gastro-œsophagien causal.

Diagnostic

Dysphagies et douleurs thoraciques.

Explorations

En manométrie œsophagienne, contractions d'amplitude et de durée augmentées, mais normalement propagées.

IV. ŒSOPHAGE IRRITABLE

Réactivité anormale de l'œsophage à des stimulations variées (perfusion acide, distension par ballonnet, test à l'édrophonium).

Diagnostic

Douleurs thoraciques pseudo-angineuses.

Explorations

pH-métrie et manométrie œsophagiennes couplées sur 24 heures, avec marqueurs d'événements.

ŒSOPHAGITES INFECTIEUSES

À *Candida albicans*, cytomégalo-virus, virus Herpès : elles surviennent au cours d'une maladie générale (SIDA, diabète, hémopathie, cancer), lors d'un traitement médicamenteux (corticoïdes, antibiotiques, immunosuppresseurs), sur une lésion œsophagienne pré-existante (cancer, œsophagite peptique, trouble moteur). L'ulcère idiopathique œsophagien est la troisième cause de troubles œsophagiens chez les sujets en état d'immunodépression sévère, après la candidose ou l'infection à CMV, avant la tuberculose.

Diagnostic

Suspecté sur la dysphagie d'un sujet en état de déficit immunitaire ou atteint de neutropénie sévère. L'endoscopie confirme les lésions si nécessaire.

Traitement

Selon la cause : fluconazole (candidose), aciclovir (herpès), ganciclovir ou foscarnet par voie IV (cytomégalo-virus), quadrithérapie anti-tuberculeuse, corticothérapie en cas d'ulcère idiopathique.

LÉSIONS ŒSOPHAGIENNES MÉDICAMENTEUSES

Principaux médicaments en cause : antibiotiques dans 50 % des cas (doxycycline surtout), anti-inflammatoires non stéroïdiens, salicylés, sulfate ferreux, antirétroviraux, bisphosphonates. Évolution le plus souvent simple, sans séquelle.

Diagnostic

Les signes peuvent survenir dès la 1^{re} prise (à sec, au coucher, au lit) : sensation de corps étranger rétrosternal, brûlures thoraciques,odynophagie, dysphagie.

Explorations

L'endoscopie montre les érosions et/ou ulcère œsophagien situés, en règle générale, au tiers moyen.

ŒSOPHAGITES ET GASTRITES CAUSTIQUES

Les agents responsables sont liquides : bases (Destop, Paraquat), acides (acides chlorhydrique, sulfurique, nitrique, Rubigine), oxydants (eau de Javel). Certains ont une activité toxique propre (Rubigine, Paraquat). L'ingestion est accidentelle (enfants) prévenue par le mode d'ouverture des flacons, et surtout volontaire (suicide). Les lésions anatomiques sont très précoces, causes de perforation, et évoluent vers une sclérose longtemps évolutive, source de sténoses.

Voir aussi Intoxications par produits industriels, agricoles ou ménager (tableau 193, p. 1291).

Diagnostic

1. En règle générale, évident ; tout faire pour identifier le produit en cause, connaître l'heure de l'ingestion et la quantité absorbée.

2. Chercher une contracture et un pneumopéritoine (perforation gastrique), un rare pneumomédiastin (perforation œsophagienne), trouver la cause d'une dyspnée (pneumopathie d'inhalation, destruction du carrefour, œdème laryngé).

Explorations

1. La fibroscopie œso-gastro-duodénale réalisée dans les 24 premières heures permet de classer l'intensité des lésions œsophagiennes et gastriques : absence de lésion, pétéchies et érythème muqueux, ulcérations linéaires ou rondes, ulcérations circonférentielles ou confluentes, nécrose localisée, nécrose étendue, perforation.

2. La fibroscopie bronchique, répétée au besoin, suit immédiatement.

3. En cas d'ingestion massive de base ou d'acide fort : ionogramme sanguin, examen des gaz du sang, bilan d'hémostase, recherche d'une hémolyse, d'une hypocalcémie.

Traitement

Il doit être conduit dans un centre spécialisé.

1. Éviter les gestes nocifs : vomissements forcés, ingestion de lait ou de pansement gastrique, de médicaments « pour l'estomac », lavage gastrique.

2. Œsogastrectomie totale en urgence en cas d'ingestion massive d'acide ou de base forte.

3. Sinon, mise au repos du tube digestif. Les lésions bénignes guérissent en quelques jours. Dans les autres cas, la nutrition parentérale totale exclusive et une antibiothérapie sont instituées. Une complication (perforation gastrique ou œsophagienne, saignement) peut imposer le recours à la chirurgie. Sinon, une endoscopie à 3 et éventuellement 12 semaines évalue l'évolution des lésions et les séquelles : rétrécissement œsophagien court (dilatations) ou étendu et serré (œsophagoplastie), sténose antrale courte (gastrectomie partielle).

DIVERTICULES DE L'ŒSOPHAGE

I. DIVERTICULE DE ZENKER

Diverticule pharyngo-œsophagien développé au-dessus du muscle crico-pharyngien.

Diagnostic

Découverte fortuite ou révélé par une dysphagie souvent ancienne, des régurgitations, une haleine fétide, une sialorrhée, parfois par une complication. Confirmation par transit baryté et endoscopie.

Complications

Broncho-pneumopathie d'inhalation, hémorragie, perforation accidentelle au cours d'une endoscopie effectuée pour un autre motif.

Traitement

Myotomie du cricopharyngien associée à une diverticulectomie ou une diverticulopexie.

II. DIVERTICULES MÉDIO-THORACIQUES

Par traction (lésion séquellaire de voisinage, de tuberculose ganglionnaire notamment) ou par pulsion. Asymptomatiques, ils sont découverts par une endoscopie ou un transit baryté pratiqués pour un autre motif. Pas de traitement, sauf complication (exceptionnelle).

III. DIVERTICULE ÉPIPHRÉNIQUE

Diagnostic

1. Généralement révélé par les symptômes d'une lésion associée : hernie hiatale avec reflux gastro-œsophagien ou achalasie.

2. Quand il est de grandes tailles, il peut entraîner des régurgitations nocturnes abondantes, une dyspnée, un hoquet, une dysphagie. Une infection et une cancérisation sont exceptionnelles.

3. Le diagnostic est confirmé par endoscopie ou transit baryté.

Traitement

Dans les formes symptomatiques mal tolérées, diverticulectomie et, selon les cas, cardiomyotomie de Heller ou cure de reflux gastro-œsophagien et/ou de hernie hiatale.

CORPS ÉTRANGERS DÉGLUTIS

La plupart des corps étrangers déglutis s'éliminent sans symptôme ni complication. Dix à 20 % doivent être extraits endoscopiquement et 1 % chirurgicalement. L'œsophage est le siège habituel de l'arrêt du corps étranger, suivi des segments de courbure serrée du tube digestif. Certains corps étrangers (sachets de drogue, pile-bouton) ont leurs risques propres.

Diagnostic

Basé sur :

1. Très souvent, la notion de l'ingestion.

2. Terrain : enfant, sujet édenté, incarcéré (pathomimie), passeur de drogues, malades psychiatriques.

3. En cas d'arrêt dans l'œsophage : odynophagie, dysphagie, parfois aphagie, sialorrhée, douleurs thoraciques, régurgitations.

4. Signes de médiastinite, de péritonite par perforation, d'intoxication aiguë (drogue).

Explorations

1. Radiographies thoracique et abdominale sans préparation, répétées pour le contrôle de la migration.
2. Endoscopie haute ; parfois échographie ou scanner abdominal.

Traitement

1. Urgent si arrêt œsophagien, programmé si siège gastrique : l'endoscopie avec un petit matériel adéquat est efficace 9 fois sur 10.
2. L'intervention est nécessaire en cas de complication aiguë, de non-progression du corps étranger après échec d'extraction endoscopique ou s'il est hors de portée.

RUPTURE SPONTANÉE DE L'ŒSOPHAGE

Syn : syndrome de Boerhaave. S'observe surtout chez l'alcoolique.

Diagnostic

Après un repas abondant, douleur thoracique intense suivie de vomissements et d'intolérance gastrique absolue, d'une dyspnée et de fièvre. Emphysème sous-cutané cervical, pneumomédiastin, hydro-pneumothorax. Confirmation de la rupture œsophagienne par transit aux hydrosolubles.

Traitement

Thoracotomie d'urgence : évite les complications mortelles, notamment la médiastinite.

GASTRITES À *HELICOBACTER PYLORI*

Helicobacter pylori est une bactérie Gram négatif flagellée et très mobile qui siège électivement à la surface de l'épithélium gastrique, dans le mucus où le pH est proche de 7. Sa pathogénicité est liée à sa capacité à coloniser l'estomac, après une transmission gastro-orale, et à y induire une inflammation muqueuse chronique active. La colonisation gastrique a lieu dans l'enfance, favorisée par un bas niveau socio-économique, et s'est raréfiée en France.

Lésions gastriques associées à la colonisation :

1. *Primo infection par H. pylori*. Elle passe le plus souvent inaperçue ou se traduit par des signes de gastrite aiguë.
2. *Gastrite chronique non atrophique active antrale*. Correspond au développement d'un tissu lymphoïde gastrique identique au *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT) intestinal : infiltrat lymphoplasmocytaire du chorion, présence de follicules lymphoïdes qui, s'ils sont nombreux, définissent la *gastrite folliculaire*. La présence de polynucléaires neutrophiles est presque constante, définissant l'activité de la gastrite.
3. *Gastrite chronique atrophique multifocale*. Extension de l'inflammation de l'antrum au fundus ; s'associe au niveau du fundus une atrophie glandulaire et fréquemment une métaplasie pylorique ou surtout intestinale.
4. *H. pylori* joue un rôle majeur dans la genèse de l'*ulcère gastro-duodénal* (voir pp. 566 et 567), des lymphomes gastriques (voir p. 575) et de l'adénocarcinome gastrique. Ses rapports avec la dyspepsie sont discutés (voir p. 544).

Diagnostic

1. Phase de gastrite aiguë très rarement reconnue (ingestion volontaire, tubage gastrique avec matériel non stérile) : douleurs épigastriques, nausées et vomissements. Aspect pseudo-tumoral de l'antrum à

l'endoscopie. Aux biopsies antrales et fundiques, altérations majeures de l'épithélium de surface, infiltration de l'épithélium et du chorion exclusivement par des polynucléaires, bactéries très nombreuses dans le mucus et entre les cellules épithéliales. Hypochlorhydrie. En l'absence de traitement, évolution habituelle vers la phase suivante.

2. Phase de gastrite chronique (gastrite non atrophique antrale active) : les lésions épithéliales sont généralement peu intenses, sans atrophie glandulaire. *H. pylori* est en règle générale présent.

3. Gastrite atrophique multifocale : la présence d'*H. pylori* diminue avec la progression de l'atrophie, mais la prévalence des anticorps anti-*H. pylori* reste très élevée.

4. Après éradication d'*H. pylori*, les lésions des cellules épithéliales et l'infiltrat à polynucléaires régressent, l'infiltrat lympho-plasmocytaire diminue, mais persiste au-delà de 6 mois ainsi que l'atrophie glandulaire et la métaplasie pylorique et intestinale.

Explorations

1. Méthodes directes : biopsies antrales et fundiques avec examen histologique, CLO-test (test rapide à l'uréase sur biopsie) et au besoin PCR. La culture n'est nécessaire que pour disposer d'un antibiogramme.

2. Méthodes indirectes : test respiratoire à l'urée- C^{13} , sérologie.

Toutes ces méthodes sont sensibles et spécifiques.

Traitement

1. Éradication d'*H. pylori* : associer un inhibiteur de la pompe à protons (double dose), amoxicilline 2 g/j, clarithromycine 1 g/j pendant 7 à 10 jours. En cas d'allergie à l'amoxicilline ou d'échec, remplacer l'amoxicilline par le métronidazole 1 g/j.

2. L'échec de ce traitement justifie la culture et l'antibiogramme. En cas d'intolérance ou de résistance primaire (macrolides antérieurs) à la clarithromycine, remplacer cet antibiotique par le métronidazole 1 g/j.

3. En l'absence d'efficacité et si un antibiogramme n'est pas disponible, on peut proposer l'association clarithromycine-lévofloxacine pendant 10 à 14 jours.

4. Contrôle de l'éradication (obligatoire en cas d'ulcère gastrique et de lymphome gastrique, et dans l'ulcère duodénal en cas de facteurs de risque) au moins un mois après la fin du traitement éradicateur. Selon les cas : biopsies antrales ± fundiques avec examen histologique et de préférence CLO-test (ulcère gastrique ou lymphome gastrique), test respiratoire à l'urée- C^{13} ou sérologie selon la date du contrôle (ulcère duodénal).

5. Efficacité : 90 % dans les études pilotes. En pratique courante, taux nettement plus bas en raison d'une observance insuffisante, due notamment à la fréquence des effets secondaires, surtout digestifs, heureusement le plus souvent bénins.

GASTRITE CHRONIQUE ATROPHIQUE AUTO-IMMUNE

Localisée au fundus. Engendre dans 15 à 20 % des cas une malabsorption de la vitamine B_{12} (maladie de Biermer). Prévalence de 1,9 % après 60 ans. Mécanisme auto-immun (lymphocytes CD4 anti-pompe à protons des cellules pariétales, rôle

secondaire des anticorps anti-cellules pariétales). Les anticorps anti-facteur intrinsèque de type I et II influencent surtout l'absorption de la vitamine B₁₂. *H. pylori* pourrait être un facteur déclenchant de l'affection. L'aspect histologique est un infiltrat à cellules mononucléées et une destruction des glandes du fundus d'inégale intensité et répartition suivant le stade évolutif. L'hypergastrinémie secondaire à l'achlorhydrie peut entraîner une hyperplasie des cellules EC-L fundiques avec possibilité de tumeur(s) carcinoïde(s) fundique(s). Présence de polypes hyperplasiques ou inflammatoires dans 10 à 30 % des cas. Risque relatif d'adénocarcinome gastrique ($\times 3$).

Diagnostic

1. Signes cliniques, hématologiques et neurologiques inconstamment présents : voir Maladie de Biermer (p. 689).
2. Présence d'une autre affection auto-immune.
3. Découverte fortuite par l'endoscopie (faible précision diagnostique) et surtout les biopsies fundiques. Possibilité de carcinoïde à cellules EC-L dû à l'hypergastrinémie.

Explorations

1. Anticorps anti-cellules pariétales (90 %), anti-facteurs intrinsèque de type I (70 %) et II (40 %) utiles en cas de lésions histologiques peu évoluées.
2. Dosage de la vitamine B₁₂ sérique en cas de suspicion de maladie de Biermer.

Traitement

1. Substitutif par vitamine B₁₂ parentérale (voir Maladie de Biermer, p. 689).
2. Résection locale de carcinoïdes gastriques si lésion de moins d'1 cm, complétée pour certains par une antrectomie en fonction de l'âge.

GASTRITE CHRONIQUE BILIAIRE

Le reflux duodéno-gastrique bilio-pancréatique est responsable de gastrites observées après chirurgie gastrique, de mécanisme plurifactoriel (tabac). Pas de relation anatomoclinique (latence clinique habituelle).

GASTRITE VARIOLIFORME ET GASTRITE LYMPHOCYTAIRE

Affection rare (1 à 2 % des gastrites). Initialement définies par un aspect endoscopique (gastrite varioliforme). Il est maintenant clair qu'il existe une grande concordance entre les aspects histologiques de gastrite varioliforme et de gastrite lymphocytaire. Une pathogénie immuno-allergique est suspectée. La gastrite lymphocytaire est fréquente en cas de maladie cœliaque.

Diagnostic

Douleurs épigastriques, syndrome ulcéreux, anorexie et nausées avec parfois vomissements, amaigrissement, anémie par saignement distillant, hémorragie digestive, œdèmes liés à une hypoprotidémie par gastropathie exsudative.

Explorations

1. Endoscopie : en cas de gastrite varioliforme, gros plis inflammatoires avec renflements formant des nodules à sommet érodé ou

déprimé (aspect en « ventouse de poulpe »). Les lésions siègent dans le fundus.

2. Les biopsies montrent une augmentation du nombre des lymphocytes dans l'épithélium de surface et des cryptes (phénotype CD8 et marqueurs d'activation). D'autres lésions sont souvent présentes : infiltrat lymphocytaire ou à polynucléaires du chorion, allongement des cryptes, œdème muqueux, zones de nécrose superficielle.

Traitement

Cromoglycate disodique : 200 mg/j.

GASTRITES GRANULOMATEUSES

Définies par la présence dans la muqueuse de granulomes tuberculoïdes, sans cause décelable. La fréquence des formes idiopathiques est d'autant plus faible que l'enquête étiologique d'une autre cause de granulomes est soignée :

1. Maladies non infectieuses : maladie de Crohn, sarcoïdose, granulomatose allergique, granulomatose septique infantile (maladie de Bridges-Good, voir p. 686).

2. Maladies infectieuses : tuberculose, syphilis, histoplasmosse, parasitose.

MALADIE DE MÉNÉTRIER

Syn : gastrite hypertrophique. Prédominance chez l'homme et après 50 ans. Définie par la présence de plis géants surtout dans le fundus et le corps de l'estomac. Histologiquement, hyperplasie des foveoles entraînant un épaississement muqueux malgré l'atrophie progressive des glandes, avec remplacement des cellules principales et pariétales par des cellules à caliciformes. Les culs-de-sac glandulaires distendus forment des pseudo-kystes. Le facteur de croissance TGF- α semble impliqué dans la genèse de la maladie. Risque de dégénérescence dans 10 à 15 % des cas.

Une forme aiguë est liée à l'infection par le cytomégalo-virus ou le mycoplasme chez l'enfant.

Diagnostic

Épigastalgies, vomissements, diarrhée, amaigrissement, œdèmes hypoprotidiques par gastropathie exsudative, complication révélatrice.

Explorations

Écho-endoscopie et biopsie à l'anse diathermique. Hypo-albuminémie par fuite digestive (gastropathie exsudative).

Traitement

Inhibiteurs de la pompe à protons, antifibrinolytiques. Corticoïdes et dérivés retard de la somatostatine en cas d'échec.

ULCÉRATIONS AIGÜES GASTRO-DUODÉNALES

Elles résultent de la consommation d'acide acétylsalicylique ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les lésions aiguës gastro-duodénales sont souvent superficielles, mais parfois creusantes et/ou multiples (gastrite hémorragique), sans fibrose.

1. *Acide acétylsalicylique* :

a) une dose de 1,2 g provoque de lésions muqueuses gastriques (50 % des sujets), et plus rarement duodénales. La poursuite de l'administration s'accompagne d'une atténuation des lésions endoscopiques ;

b) administrée régulièrement, l'acide acétylsalicylique favorise la survenue d'ulcères gastriques, mais non duodénaux. Le risque augmente avec la dose et existe surtout au cours des trois premiers mois.

2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

- a) complications mineures fréquentes : érosions gastriques souvent multiples, de siège antral dans 28 à 54 % des cas ; érosions duodénales moins fréquentes ;
- b) les ulcérations gastriques ont un risque relatif moyen multiplié par 5, les ulcérations duodénales par 2,5 à 3. Elles sont asymptomatiques une fois sur deux ;
- c) le risque de saignement digestif haut et de perforation ulcéreuse est de 1/6 000 prescriptions. Les facteurs de risque d'hémorragie digestive sont un âge supérieur à 65 ans (augmentation linéaire du risque), des antécédents d'ulcère gastro-duodénal, les fortes doses, la co-administration de corticoïdes, d'anticoagulants ou d'acide acétylsalicylique, une maladie systémique sévère, le tabagisme et l'alcoolisme.

Diagnostic

- 1. Le mode habituel de révélation est l'hémorragie digestive.
- 2. Les symptômes cliniques mineurs (dyspepsie) s'observent dans 10 à 30 % des traitements par anti-inflammatoires non stéroïdiens, sans relation avec les lésions endoscopiques, ni avec la survenue ultérieure d'une hémorragie ou d'une perforation. Ils obligent à l'arrêt du traitement dans 10 % des cas.

Traitement

1. *Préventif*, en présence d'un facteur de risque (voir ci-dessus) : oméprazole 20 mg/j ou autre inhibiteur de la pompe à protons. Les inhibiteurs électifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), réputés moins gastro-toxiques que les anti-inflammatoires non stéroïdiens usuels induisent un risque de complications coronariennes.

2. *Curatif* : si le traitement anti-inflammatoire peut être arrêté, traitement antisécrétoire classique de l'ulcère gastro-duodénal ; s'il ne peut être arrêté, inhibiteur de la pompe à protons en traitement d'entretien.

Le traitement des hémorragies digestives et des perforations est le même que dans les ulcères chroniques usuels. Cependant, comme il s'agit d'ulcères aigus, éviter les gestes chirurgicaux mutilants, sauf pour les ulcères de la face postérieure du bulbe saignant de façon incontrôlable, qui nécessitent une gastro-duodénectomie.

ULCÈRE GASTRIQUE

Incidence annuelle globale avant la découverte du rôle de *Helicobacter pylori* de 0,5/106 ; faible avant 40 ans, elle croît ensuite jusqu'à un pic entre 55 et 65 ans. Sex-ratio proche de 1. Mortalité de 2,5 %. Facteurs étiopathogéniques dans l'ensemble identiques à ceux de l'ulcère duodénal, où domine l'infection par *H. pylori*.

Diagnostic

- 1. Syndrome douloureux typique : rarement observé et non spécifique. Environ 20 % des malades n'ont aucune douleur abdominale. La fréquence des ulcères asymptomatiques doit faire rattacher avec prudence une symptomatologie épigastrique à un ulcère gastrique (ou duodénal).
- 2. Complications révélatrices, notamment des formes asymptomatiques.

Explorations

- 1. Endoscopie haute : présence typique d'un cratère rond ou ovale, parfois allongé ou linéaire. Sa taille va de quelques millimètres à plusieurs centimètres (ulcères de l'estomac proximal du sujet âgé).

Comme 4 % des ulcérations endoscopiquement bénignes sont en fait malignes ou sont associées à un cancer (ulcéro-cancer), des biopsies en nombre approprié à la taille de la lésion doivent être pratiquées sur les bords de l'ulcération et à son voisinage.

2. Biopsies antrales pour la recherche d'*H. pylori*.

Complications

Hématémèse et méléna (prévalence 25 %), anémie ferriprive (voir p. 667). Perforation ulcéreuse (1 à 3 %). Ulcéro-cancer (entité anatomique, le concept de dégénérescence est controversé).

Traitement

1. Médical :

a) arrêt du tabac ;

b) éradication d'*H. pylori* (voir p. 562), suivie d'inhibiteur de la pompe à protons seul pendant 3 semaines ;

c) traitement anti-sécrétoire isolé : en l'absence d'*H. pylori* ou en cas d'échec de l'éradication, dose standard d'inhibiteur de pompe à protons pendant 6 à 8 semaines. Taux de cicatrisation de 90 % à 8 semaines, toujours vérifiée endoscopiquement. En cas de cicatrisation, le traitement d'entretien par inhibiteur de pompe à protons à demi-dose est discuté, dans la crainte de masquer un cancer.

2. Chirurgical :

Gastrectomie partielle enlevant l'ulcère. Les indications actuelles sont rares :

a) ulcère non cicatrisé après un traitement médical bien suivi. Admettre un délai maximum de 3 à 4 mois dans la crainte d'un cancer ;

b) récurrences symptomatiques fréquentes, longues et mal contrôlées malgré le traitement d'entretien (ou non-compliance à celui-ci). Suspectes de cancer, elles justifient le recours à la chirurgie sans tarder ;

c) survenue d'une complication comportant un risque élevé en cas de récurrence.

ULCÈRE DUODÉNAL

La maladie ulcéreuse duodénale (et gastrique) est une affection spontanément chronique, évoluant par poussée et distincte des ulcères aigus, notamment médicamenteux, par des caractères anatomopathologiques propres, en particulier la sclérose. L'incidence en France est de 0,2 %, en diminution chez l'homme et à peu près constante chez la femme, d'où une baisse du sex-ratio à 2/1. Principaux facteurs étiologiques :

1. *Helicobacter pylori* joue un rôle majeur, mais pas exclusif, dans sa genèse et sa perpétuation. Le risque relatif d'ulcère duodénal est multiplié par 4 chez les sujets infectés et la bactérie retrouvée dans 80 à 90 % des cas, moins souvent actuellement. La diminution de la prévalence d'*H. Pylori* en France explique celle des ulcères gastro-duodénaux.

2. Tabac.

3. *Médicaments*. L'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les corticoïdes ne créent pas l'ulcère chronique, mais sont facteurs de complications ou de résistance au traitement.

4. *Hérédité* : remise en cause par la possibilité de contaminations familiales par *H. pylori*.

5. *Anomalies de sécrétion acide* : gastrinome (voir Syndrome de Zollinger-Ellison, p. 585), avec ou sans néoplasie endocrine de type I, insuffisance respiratoire chronique.

6. *En l'absence de cause décelable*, on parle de dyspepsie fonctionnelle, ce qui rejoint le concept de maladie ulcéreuse sans ulcère (voir p. 544).

Diagnostic

1. Syndrome ulcéreux typique, en réalité peu fréquent et peu spécifique. Dyspepsie.

2. Grande fréquence des formes asymptomatiques, et à l'inverse, des « maladies ulcéreuses sans ulcère » : rattacher avec prudence une symptomatologie clinique à un ulcère bulbaire.

3. Complications révélatrices : hémorragie digestive ou plus rarement perforation.

4. Facteurs de risque et histoire familiale.

Explorations

Endoscopie, avec deux biopsies antrales et, en cas de traitement anti-sécrétoire récent, fundiques, pour recherche d'*H. pylori* (voir Gastrites à *Helicobacter pylori*, p. 562).

Complications

1. Hémorragie digestive : prévalence de 14-25 % (principalement les ulcères de la face postérieure ; rôle favorisant de l'acide acétylsalicylique, des anti-inflammatoires non stéroïdiens). À craindre à tout moment de l'évolution, récidivant souvent en l'absence de traitement de l'ulcère : 30 % à 5 ans, 50 % à 10 ans.

2. Perforation ulcéreuse : prévalence de 3-8 % (principalement les ulcères de la face antérieure).

3. Sténose pyloro-bulbaire : prévalence de 2 %.

4. Ulcère réfractaire (*H. pylori* négatif ou persistant après éradication de la bactérie). Devenu très rare : non-observance du traitement anti-sécrétoire, tabagisme, consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'acide acétylsalicylique, ulcère géant, déformation majeure du bulbe, maladie de Crohn, statut hypersécréteur dans le cadre ou non d'un gastrinome, catabolisme rapide des inhibiteurs de la pompe à protons.

Traitement

1. Médical :

a) arrêt de l'acide acétylsalicylique, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, sauf indications impératives. Arrêt ou diminution du tabac, moins indispensable si éradication d'*H. pylori* ;

b) éradication d'*H. pylori* (voir p. 562) : elle accélère la cicatrisation de l'ulcère, rendant inutile un traitement complémentaire par IPP dans les cas usuels, et réduit le taux de récidives ulcéreuses endoscopiques à 1 an à 6 %. Doit être pratiquée même si l'ulcère est en rémission. Le contrôle de l'éradication d'*H. pylori* et de la cicatrisation de l'ulcère est inutile, sauf âge de plus de 65 ans, persistance des symptômes, facteurs de risque par maladie associée, traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens ou anti-coagulants poursuivi, antécédent d'hémorragie digestive. Environ 50 % des malades avec éradication réussie et absence de

récidive ulcéreuse gardent des symptômes durables, liés en partie à une autre cause, notamment une œsophagite ;

c) traitement antisécrétoire. Il s'adresse aux cas non associés à *H. pylori* et aux échecs de l'éradication de celui-ci. La poussée est traitée par inhibiteur de la pompe à protons à dose standard pendant 4 semaines, pendant 6 à 8 semaines en cas d'ulcère linéaire, de sténose bulbaire, de tabagisme, d'une mauvaise observance. Le taux de rémission est de 80-90 % à 4 semaines, et supérieur à 90 % à 6-8 semaines. L'ulcère réfractaire peut cicatriser sous fortes doses d'inhibiteur de pompe à protons maintenues en entretien. Le contrôle endoscopique est inutile, sauf circonstances vues ci-dessus. Traitement d'entretien dans les mêmes indications que pour le contrôle d'éradication d'*H. pylori* (inhibiteur de pompe à protons à demi-dose pour une durée indéfinie). Une gastrinémie de 3 à 5 fois la norme à 3 mois commande l'arrêt du traitement.

2. Chirurgical (hors complications) :

La vagotomie fundique était l'intervention de choix. Avec les indications actuelles, la vagotomie-antrectomie connaît un regain d'indication. La chirurgie est généralement réservée, hors complications, aux échecs du traitement médical, quelle qu'en soit la cause. Pour certains, la chirurgie est une alternative même en cas d'efficacité du traitement antisécrétoire en traitement d'entretien, particulièrement avant l'âge de 50 ans. Le taux de récidives à long terme après vagotomie fondique est de 15 à 20 % ; elles sont sensibles une fois sur deux au traitement antisécrétoire.

GASTRITES INFECTIEUSES ET PARASITAIRES

Fréquence accrue depuis l'apparition du SIDA, de l'immunosuppression après greffe d'organe, des chimiothérapies pour cancer.

Principales causes :

1. *Gastrite aiguë à Helicobacter pylori* (voir p. 562).

2. *Gastrite phlegmoneuse* (rare) : infection bactérienne purulente (streptocoque alpha-hémolytique dans plus de 50 % des cas).

3. *Gastrite emphysémateuse* (très rare) : variante de la précédente, due à des germes anaérobies.

Le traitement de ces deux formes repose sur une antibiothérapie vigoureuse et une gastrectomie distale ou totale.

4. *Tuberculose de l'estomac* : simule les localisations gastriques de la maladie de Crohn. Granulome avec ou sans nécrose caséuse à la biopsie, avec culture positive. Le traitement repose sur la quadrithérapie usuelle. Une sténose pyloro-duodénale irréversible peut nécessiter la chirurgie.

5. *Syphilis gastrique* (très rare) : expression de la syphilis secondaire, gastropathie à gros plis érodés.

6. *Gastrite à Candida albicans* : siège dans le fond des ulcères ou érosions gastriques. Chez le sujet immunocompétent, n'affecte pas la cicatrisation. Traitement antifongique chez le sujet immunodéprimé.

7. *Histoplasme de l'estomac* : révélée par le saignement de gros plis infiltrés de granulomes d'*Histoplasma capsulatum*, qui doit être cultivé à partir du matériel biopsique.

8. *Gastrite à Cytomégalo-virus* : atteint l'estomac après greffe rénale ou médullaire, dans le SIDA, l'infection à cytomégalo-virus. Diagnostic sur inclusions virales ou virémie ou antigénémie positive. La responsabilité du virus en présence de lésions gastriques (notamment plis géants) reste douteuse, sauf réponse rapide au traitement.

9. *Herpès simplex de l'estomac* : quelques cas ont été décrits chez des sujets immunodéprimés.

10. *Anisakiase* (voir p. 820) : après ingestion de poisson cru (hareng surtout) à l'origine du granulome éosinophile de l'estomac (et parfois du grêle).

11. *Strongyloïdes stercoralis* (voir p. 817) : quelques cas reconnus chez des sujets immunodéprimés.

ADÉNOCARCINOME GASTRIQUE

Représente 90 % des tumeurs malignes gastriques. Incidence fortement décroissante en Europe de l'ouest et en Amérique du Nord (13,8/105), mais reste une lésion fréquente et de pronostic sévère. Principalement après 50 ans (âge moyen 65 ans), plus fréquent chez l'homme (sex-ratio de 2:1).

Lésions pré-cancéreuses : ulcéro-cancer (cancer des berges d'un ulcère gastrique, 4 %), adénomes à haut risque de dégénérescence, maladie de Ménétrier (10 à 14 % de dégénérescence), moignons de gastrectomie (15 ans après l'intervention minimum), gastrites atrophiques auto-immunes (maladie de Biermer) ou liées à *H. pylori* : le risque augmente avec la durée de l'évolution. Dans toutes ces conditions, une dysplasie sévère précède le cancer.

Formes anatomocliniques : cancer invasif habituel (85 %), cancer superficiel (5 à 10 %), ulcéro-cancer (4 %), limite plastique (5 %).

1. Cancer superficiel : limité à la muqueuse et plus ou moins à la sous-muqueuse, avec ou sans atteinte ganglionnaire en cas d'atteinte sous-muqueuse ; l'extension en surface est souvent importante, multicentrique dans 10 % des cas, jugée au mieux par l'endoscopie de magnification avec coloration par l'indigo carmin. Seule l'écho-endoscopie permet de dire avec une haute précision diagnostique si la sous-muqueuse est envahie et si existent des adénopathies satellites, notions indispensables si l'on envisage un traitement endoscopique.

2. Ulcéro-cancer : le cancer gastrique s'associe à un ulcère chronique, et sa découverte n'est faite que sur les biopsies multiples ou sur la pièce de gastrectomie. L'écho-endoscopie ne permet pas l'étude de l'extension pariétale en profondeur.

3. Limite plastique : infiltration massive et circonférentielle de la paroi qui est rigide et très épaisse, infiltrée par un abondant tissu de sclérose inflammatoire enfermant des cellules indépendantes en bague à chaton ou parfois anaplasiques isolées ou en amas. Le diagnostic est fait par l'endoscopie classique et l'écho-endoscopie. Extension lymphatique et métastatique rapide (péritoine, ovaires : tumeur de Krukenberg).

Pronostic : la survie à 5 ans du cancer invasif se situe entre 7,5 et 20 % après exérèse jugée radicale (R0) ; elle est de 3 à 4 mois en l'absence d'exérèse.

Diagnostic

1. Les symptômes sont généralement tardifs ; doivent attirer l'attention, surtout après 50 ans, des troubles digestifs récents :

a) douleurs abdominales, surtout épigastriques, ulcériformes ou non, parfois réduites à une simple gêne ;

b) troubles dyspeptiques de type moteur (voir p. 544), troubles pseudo-colopathiques.

2. Signes particuliers aux cancers orificiels : dysphagie, sténose pylorique.

3. Signes généraux (anorexie, amaigrissement).

4. Masse épigastrique.

5. Complications révélatrices : hémorragie digestive, saignement microscopique avec anémie microcytaire, rarement perforation, syndrome paranéoplasique, hépatomégalie métastatique, carcinose péritonéale, épanchement pleural, adénopathie sus-claviculaire gauche. De

façon non rare, l'endoscopie et les biopsies font conclure à un ulcère bénin et c'est l'évolution sous traitement qui rectifie le diagnostic.

Explorations

1. Endoscopie avec biopsies :

a) macroscopiquement, l'aspect est variable : tumeur végétante, souvent ulcérée à son sommet, ou ulcération avec bords abrupts, aspect ulcéro-infiltrant ou infiltrant ;

b) devant une ulcération gastrique, sont en faveur d'une malignité des berges irrégulières, nodulaires, faites de la convergence et du renflement en massue des plis, un fond irrégulier, induré à la pince ;

c) les biopsies nombreuses sur les bords de l'ulcération et sur la muqueuse alentour, aux quatre points cardinaux.

2. *Transit baryté* : images très évocatrices dans la limite plastique. Il est nécessaire avant toute chirurgie pour cancer gastrique.

3. *Antigène carcino-embryonnaire et CA 19-9* : élevés, ils sont utiles pour le suivi post-opératoire.

Traitement

1. Évaluer l'opérabilité : état général et nutritionnel, âge et recherche d'une tare viscérale.

2. Évaluer la résecabilité : recherche de métastases, envahissement colique, pancréatique, ganglionnaire ; métastases hépatiques, péritonéales.

3. Chirurgie à visée curative : l'importance de l'exérèse est fonction du siège et de l'extension de la tumeur. L'étendue du curage ganglionnaire est encore débattue.

4. À visée palliative ou adjuvante :

a) gastrectomie partielle ou gastro-jéjunostomie palliative (15 % des malades atteints de cancer gastrique) ;

b) chimiothérapie : résultats médiocres, mais en progrès (adriamycine, 5-FU continu, cisplatine...) ;

c) chimio-hyperthermie intrapéritonéale per-opératoire, en cours d'étude ;

d) radiochimiothérapie concomitante pré-opératoire dans les cancers du cardia : résultats encourageants.

5. Mucosectomie endoscopique dans le cancer superficiel limité à la muqueuse ou atteignant la sous-muqueuse superficielle, sans adénopathies, de pronostic excellent.

TUMEURS CARCINOÏDES GASTRIQUES

Rares ; représentent 2 % des tumeurs carcinoïdes. On distingue :

1. Les tumeurs développées aux dépens des cellules EC-L fundiques secondaires à une hypergastrinémie (gastrite atrophique fundique, gastrinome dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 : voir p. 939). De petite taille, parfois multiples, elles sont d'évolution lente et longtemps bénignes tant que la taille est de moins de 2 cm. Le traitement est conservateur endoscopique, parfois chirurgical ; l'intérêt de l'antrectomie est discuté.

2. Les carcinoïdes sporadiques sont de grande taille, à potentiel invasif et métastatique avec dans ce cas syndrome carcinoïde (5-OH-tryptophane, histamine). Une gastrectomie partielle ou totale selon le siège s'impose.

Voir Tumeurs carcinoïdes digestives, p. 587.

POLYPES GASTRIQUES

Le risque de dégénérescence des polypes est globalement faible (5 %) car ne concerne que les polypes adénomateux.

Diagnostic

1. Souvent latents et découverts fortuitement lors d'un examen endoscopique chez un patient de plus de 50 ans. Dans 80 % des cas, le polype est unique, sessile ou pédiculé.

2. Exceptionnellement, révélés par une complication, plutôt de type saignement occulte que d'hémorragie extériorisée.

Explorations

1. Endoscopie.

2. Examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse : polype hyperplasique (70 %), polype adénomateux (20 %), hyperplasie glandulokystique (10 %). Reconnaître la dégénérescence d'un polype glandulaire (voir Polypes adénomateux rectocoliques sporadiques, p. 606).

Traitement

1. En cas de polype de moins de 2 cm, l'exérèse est endoscopique. Elle se fait, en fonction de la taille et du type sessile ou pédiculé du polype, soit à l'anse diathermique, soit à la pince.

2. En cas de polype adénomateux de plus de 2 cm ou comportant un foyer de dégénérescence carcinomateuse, une exérèse chirurgicale est nécessaire.

TUMEURS MÉSENCHYMATEUSES DU TRACTUS DIGESTIF

Rares, mais objet d'un regain d'intérêt du fait de la découverte de leur histogénèse dominée par les tumeurs stromales.

I. TUMEURS STROMALES

Syn : GIST. Représentent 80 % des tumeurs mésoenchymateuses digestives. Elles affectent l'estomac, le grêle, le recto-côlon, l'œsophage dans respectivement 60, 25, 10 et 5 % des cas ; la localisation péritonéale est exceptionnelle. Macroscopiquement, les lésions sont sous-muqueuses, à développement exophytique, plus rarement endophytique ou en diabolo. Elles sont souvent ulcérées.

Le récepteur c-kit, presque toujours présent sous forme activée par une mutation, joue un rôle pathogénique essentiel. Ces tumeurs dériveraient d'un précurseur commun à la cellule de Cajal et à la fibre musculaire lisse, d'où leur aspect en microscopie électronique, soit à type de fibre musculaire lisse à différenciation incomplète et/ou de neurone végétatif, soit à type indifférencié. En immunohistochimie, elles expriment en proportions variables c-kit, CD34 et la vimentine. Leur aspect histologique, avec des cellules tumorales fusiformes ou épithélioïdes et une architecture très variable, n'est pas corrélé aux données ultrastructurales et immunohistochimiques.

Le degré de malignité est évalué sur :

1. Les données écho-endoscopiques : une tumeur de grande taille, envahissant des organes voisins, la présence de métastases traduisent une malignité élevée.

2. Sur la pièce opératoire, la taille tumorale et l'index mitotique. Mais de petites lésions classées bénignes peuvent récidiver, parfois très tardivement.

Diagnostic

Manifestations cliniques dépendantes de la taille, de la forme macroscopique, de l'extension et du segment digestif intéressé. Le mode révélateur

le plus fréquent est une hémorragie digestive macroscopique ou microscopique (anémie ferriprive). Dans 30 % des cas, ces tumeurs sont asymptomatiques et découvertes fortuitement.

Explorations

1. Endoscopie et entéroscanner : tumeur endophytique ou aspect de compression extrinsèque.

2. Écho-endoscopie dans les sites accessibles, seul moyen de diagnostic de certitude : masse hypo-échogène née de la 4^e ou plus rarement de la 2^e couche hypo-échogène. Elle prédit aussi le degré de malignité.

3. Ponction-biopsie sous scanner ou écho-endoscopie : malgré le risque de dissémination, elle informe sur l'expression de c-kit, cruciale pour guider le traitement.

Traitement

1. Chirurgical : exérèse de la tumeur avec une marge de 2 cm, la chirurgie large d'emblée étant inutile. L'énucleation per-endoscopique est parfois possible. Après chirurgie jugée radicale, possible 8 fois sur 10, la survie à 5 ans est de 50 %, chiffre à moduler en fonction des facteurs pronostiques ci-dessus. Les récidives sont locales ou métastatiques.

2. Imatinib (Glivec) à la dose de 400 à 600 mg/j : a transformé le pronostic des formes à haut degré de malignité.

II. AUTRES TUMEURS MÉSENCHYMATEUSES

Elles sont c-kit et CD34 négatives. Principales variétés :

1. Léiomyomes, léiomyomatose et léiomyosarcomes, qui prédominent dans l'œsophage.

2. Tumeurs glomiques, qui siègent surtout dans l'antré gastrique.

3. Tumeurs du système nerveux autonome (GANT), qui seraient pour certains une variété de GIST, car souvent c-kit positives.

4. Schwannomes, rares et surtout gastriques, d'évolution le plus souvent bénigne.

5. Rhabdomyosarcomes, surtout œsophagiens.

6. Sarcomes synoviaux et tumeurs à cellules granulomateuses (tumeur d'Abrikossof), dont les localisations digestives sont rares ; siègent dans le tiers inférieur de l'œsophage. L'évolution maligne est exceptionnelle, mais elles sont associées dans 10 % des cas à un cancer de l'œsophage, des bronches ou du larynx, probablement dus au terrain alcoolo-tabagique fréquent.

DIVERTICULE DE MECKEL

Localisation habituellement iléale, 60 à 80 cm en amont de la valvule de Bauhin, sur le bord antimésentérique. La muqueuse intradiverticulaire est soit iléale (45 %), soit hétérotopique (presque toujours gastrique). On peut en rapprocher certaines duplications intestinales avec hétérotopie gastrique.

Diagnostic

1. Généralement asymptomatique et de découverte fortuite lors d'une appendicectomie.

2. Peut être révélé par des complications, au premier rang desquelles une hémorragie digestive macroscopique ou microscopique par ulcération muqueuse. D'autres complications sont possibles : occlusion,

abcès (pseudo-appendicite), péritonite par perforation, ulcération peptique, complications tumorales.

Explorations

1. En cas d'urgence chirurgicale : aucune et laparotomie exploratrice.
2. En dehors d'une urgence chirurgicale : transit du grêle, enteroscaner, capsule endoscopique, scintigraphie au pertechnétate de ^{99m}Tc (voir p. 1676) positive en cas d'hétérotopie gastrique.

Traitement

Aucun en cas de découverte fortuite. Exérèse du segment intestinal comportant le diverticule s'il est symptomatique ou en cas de complication.

DIVERTICULES DUODÉNO-JÉJUNAUX

Siègent le plus souvent dans le duodénum, uniques ou doubles. Les diverticules extraluminaux, le plus souvent acquis, ne comportent qu'une séreuse et une muqueuse (diverticules de pulsion). Ils siègent dans 88 % des cas sur le bord mésentérique, le plus souvent à moins de 2,5 cm de l'ampoule de Vater. Les diverticules duodénaux sont associés à la lithiase cholédocienne pigmentaire. Les diverticules multiples duodéno-jéjunaux, jéjunaux ou iléaux sont beaucoup plus rares et souvent secondaires (sclérodermie, grêle radiquée, mésentérite rétractile, pseudo-obstruction intestinale). Ils peuvent favoriser une colonisation bactérienne du grêle (voir p. 580).

PSEUDO-OBSTRUCTION INTESTINALE

De pathogénie plurifactorielle, elle peut être aiguë ou chronique.

I. PSEUDO-OBSTRUCTION AIGUË DU CÔLON

Syn. : syndrome d'Ogilvie. Dilatation aiguë du côlon, surtout proximal, sans obstacle organique. Peut être isolée ou survenir au cours de multiples affections médicales (troubles métaboliques, infarctus du myocarde, maladies neurologiques, insuffisance rénale...) ou chirurgicales (brûlures étendues, suites opératoires pelviennes, orthopédiques, spinales). Le risque évolutif majeur est la perforation cœcale d'origine ischémique.

Diagnostic

1. Dilatation colique sur les clichés d'abdomen sans préparation.
2. Absence d'obstacle au lavement hydrosoluble ou à la coloscopie courte.

Traitement

D'abord médical : équilibre hydroélectrolytique, lavement hydrosoluble, érythromycine et surtout prostigmine par voie IV. L'échec conduit à la décompression endoscopique du côlon, au besoin à la cœcostomie (également praticable par voie endoscopique), voire à l'hémi-colectomie droite.

II. PSEUDO-OBSTRUCTION INTESTINALE CHRONIQUE

Intéresse toujours le grêle (le seul duodénum dans un sous-groupe de patients) et souvent l'ensemble du tube digestif.

1. Secondaire dans la majorité des cas : collagénoses (surtout sclérodermie, amylose, endocrinopathies, affections neurologiques), médicaments (neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques, anti-parkinsoniens).

2. Formes dites idiopathiques : en réalité liées à une myopathie ou une neuropathie (plexite mésentérique) viscérale, familiale ou sporadique, parfois dans le cadre d'une cytopathie mitochondriale.

Diagnostic

Syndrome occlusif sans obstacle mécanique (laparotomie au moindre doute).

Explorations

1. Transit du grêle : dilatation, présence de diverticules duodéno-jéjunaux.

2. Manométrie duodéno-jéjunale : anomalies de la motricité du grêle.

3. Biopsies intestinales transmurales pour l'étude des couches profondes.

Traitement

1. Médical : antibiothérapie, érythromycine, octréotide, leuprorélide acétate.

2. Une entérectomie étendue est parfois nécessaire. Greffe intestinale parfois proposée, surtout chez l'enfant. En cas d'aggravation, recours à une nutrition parentérale au long cours.

ADÉNOCARCINOME DE L'INTESTIN GRÊLE

Représente la moitié des tumeurs malignes du grêle. Localisation de fréquence décroissante du jéjunum à l'iléon. Lésions pré-cancéreuses : maladie cœliaque, maladie de Crohn, polypose adénomateuse familiale. Survie à 5 ans après chirurgie de 10 à 20 %.

Diagnostic

Révéle par des douleurs épigastriques, un ictère (localisation duodénale), une occlusion par sténose haute ou basse du grêle, une anémie ferriprive, une altération de l'état général, une métastase.

Explorations

Transit baryté du grêle, entéroscanner, capsule endoscopique, entéroscopie double ballon.

Traitement

Réséction chirurgicale, chimiothérapie.

LYMPHOMES DIGESTIFS PRIMITIFS DE TYPE OCCIDENTAL

Proliférations lymphoïdes monoclonales du tube digestif. On distingue les lymphomes dérivés du MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*, voir p. 719) des autres types histologiques rencontrés aussi dans les ganglions périphériques et la rate. La grande majorité a un phénotype B : les facteurs de risque connus sont l'infection à *Helicobacter pylori* surtout, l'hyperplasie nodulaire lymphoïde, les déficits immunitaires primitifs ou acquis (rôle du virus d'Epstein-Barr). La maladie cœliaque se complique de lymphomes T. Localisation : estomac (64 %), grêle (21 %), côlon (15 %), plurifocale (10 à 20 %).

Diagnostic

1. Douleurs abdominales, troubles du transit (diarrhée ou constipation).

2. Masse abdominale contrastant avec un bon état général.

3. Tableau chirurgical (hémorragie, perforation, occlusion) : apanage des lésions du grêle et du côlon.

Explorations

1. Endoscopie œso-gastro-duodénale, iléocoloscopie, entéroscopie par capsule ou double ballon.

2. Le transit baryté du grêle et l'entéroscanner restent nécessaires au diagnostic de certains lymphomes du grêle.

3. Les biopsies doivent être acheminées au laboratoire rapidement, fixées dans le formol et non fixées pour congélation, afin de permettre l'examen histologique et les études immunohistochimiques. Leur résultat précise le type de lymphome et le degré de malignité.

4. Écho-endoscopie, si accessible, afin d'évaluer l'extension pariétale en profondeur et les ganglions régionaux.

5. Biopsies antrales en zone normale et sérologie pour déceler *H. pylori* dans les lymphomes de type MALT.

6. Chercher d'autres localisations (sphère ORL, thorax, abdomen, aires ganglionnaires périphériques), pour classer le lymphome comme localisé ou disséminé.

Traitement

1. *Lymphomes de type MALT de faible malignité* :

a) gastriques localisés : limités à la muqueuse, ils répondent presque toujours à l'éradication d'*H. pylori* (voir p. 562) ; les lésions plus profondes et les adénopathies paratumorales font prédire l'échec. En cas d'échec ou de formes *H. pylori*-négatives, modalités thérapeutiques discutées (chirurgie, surveillance, chimiothérapie). Pronostic excellent ;

b) intestinaux et coliques localisés : ils relèvent de la chirurgie ;

c) disséminés : ils relèvent de la chimiothérapie (voir p. 719).

2. *Lymphomes de haut degré de malignité* :

a) localisés : chirurgie d'emblée complétée par une chimiothérapie courte ou chimiothérapie d'emblée. Le pronostic est excellent dans les 2 cas ;

b) disséminés : ils relèvent de la chimiothérapie, éventuellement renforcée et suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (voir p. 180). Survie à 5 ans : 50 %.

3. *Lymphomes T associés à la maladie cœliaque* : chimiothérapie moins efficace que dans le cas des lymphomes B. Traitement loco-régional, essentiellement chirurgical, des formes localisées. Régime sans gluten.

MALADIE DES CHAÎNES ALPHA

Syn : maladies des chaînes lourdes alpha. Lymphome B extensif de l'intestin grêle dérivé du *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT), stimulé de façon chronique par *Campylobacter jejuni*, synthétisant et le plus souvent sécrétant une IgA monoclonale faite de chaînes alpha mutées et tronquées et dépourvue de chaînes légères. Les cellules lymphoïdes tumorales peuvent passer d'un degré de faible malignité plasmocytaire à un degré de malignité élevée immunoblastique, avec de fréquents degrés intermédiaires, de façon synchrone ou non. Initialement localisée à l'intestin grêle et le plus souvent aux ganglions mésentériques, la maladie peut s'étendre (et parfois être limitée) aux autres muqueuses du système IgA exocrine (estomac, colorectum, bronches, thyroïde), et tardivement, au stade immuno-

blastique, à tous les tissus lymphoïdes. Devenue exceptionnelle dans le bassin méditerranéen et rare en Afrique sub-saharienne et donc en France.

Diagnostic

Syndrome de malabsorption chez un adulte jeune né en zone d'endémie.

Explorations

1. Endoscopie avec biopsies pour étude histologique et immunohistochimique.

2. Recherche de l'IgA anormale dans le sérum.

Traitement

Antibiothérapie au stade plasmocytaire, chimiothérapie au stade immunoblastique ou intermédiaire. L'antibiothérapie a de plus un effet rapide sur le syndrome de malabsorption.

MALADIE IMMUNOPROLIFÉRATIVE DE L'INTESTIN GRÊLE

Syn : IPSID, *immunoproliferative small intestinal disease*. La maladie des chaînes alpha comporte de grandes similitudes épidémiologiques et cliniques avec le « lymphome méditerranéen », syndrome histologiquement hétérogène et non étudié sur le plan immunologique. Fauté de moyens de laboratoire dans nombre de pays sous-développés, un panel d'experts de l'Organisation mondiale de la santé a proposé d'appeler « maladie immunoproliférative de l'intestin grêle » (IPSID) les cas de « lymphome méditerranéen » semblables sur le plan anatomopathologique à la maladie des chaînes alpha, sans référence au statut immunologique. Ont été secondairement ajoutés dans ce cadre, des lymphomes extensifs du grêle de type centrocytique ou centroblastique dits non sécrétants, source de confusion avec des cas de maladies des chaînes alpha non sécrétantes.

MALADIE CÉLIAQUE

Syn : sprue non tropicale. Expression digestive de l'intolérance au gluten.

1. *Définition basée sur :*

a) l'aspect anatomopathologique de la muqueuse duodénojunale : atrophie villositaire totale ou subtotale, hyperplasie des cryptes, altération de l'épithélium de revêtement avec infiltrat lymphocytaire de celui-ci et lymphoplasmocytaire du chorion. La maladie progresse du duodénum vers l'iléon, et la longueur de l'atteinte intestinale conditionne la symptomatologie. À côté de cette forme dite atropho-hypertrophique, l'intolérance au gluten peut être responsable de formes cliniquement latentes caractérisées par un infiltrat lymphocytaire épithélial isolé (apparaissant parfois seulement lors d'une charge en gluten) ou associé à une hyperplasie des cryptes sans atrophie villositaire. Ces formes sont dépistées chez les apparentés des malades cœliaques, porteurs des anticorps cités ci-dessous. Enfin, l'association d'une atrophie villositaire et cryptique se voit dans la maladie cœliaque résistante au régime sans gluten ;

b) la présence habituelle d'anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase tissulaire de classe IgA et/ou IgG ;

c) la réponse au régime sans gluten.

2. *Affections associées :* dermatite herpétiforme, aphtose buccale récidivante, pelade décalvante, diabète insulino-dépendant, thyroïdite, neuropathies centrales ou périphériques, psychoses, oligo-arthrite inflammatoire, augmentation isolée des transaminases, cirrhose biliaire primitive, cavitation ganglionnaire mésentérique, atrophie splénique et hyposplénisme, auto-anticorps, pneumopathie interstitielle, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, colites microscopiques, carence élective en IgA, vascularite avec cryoglobulinémie. La majorité de ces

affections a une pathogénie dysimmunitaire ou un terrain génétique commun avec la maladie cœliaque et certaines sont sensibles au régime sans gluten.

Diagnostic

1. Chez le nourrisson : diarrhée grasseuse, distension abdominale, arrêt de la croissance staturo-pondérale, troubles du caractère survenant chez un enfant triste, aux cheveux secs, 2 à 4 mois après l'introduction des farines dans l'alimentation (et ce, d'autant plus vite que celle-ci est plus précoce). Chez l'enfant plus âgé, se rencontrent des formes à atteinte proximale, révélées par des troubles carentiels, comme chez l'adulte.

2. Chez l'adulte, les manifestations cliniques se révèlent à tout âge et il est fréquent, mais non constant, de retrouver des antécédents évocateurs dans l'enfance, ce qui laisse penser que des lésions histologiques plus ou moins latentes existent depuis cette époque.

3. À côté des formes typiques avec syndrome de malabsorption globale (voir p. 551), les formes avec diarrhée banale, pseudo-colopathique ou même sans diarrhée, révélées par des troubles carentiels (anémie, ostéomalacie, tétanie), sont très fréquentes et répondent à des formes anatomiques purement proximales.

Explorations

1. Les examens biologiques affirment la malabsorption (voir Absorption intestinale, p. 1672).

2. L'endoscopie duodénale montre une diminution des valvules conniventes, et après coloration vitale au bleu de méthylène, l'aspect en mosaïque caractéristique de la muqueuse duodénale où sont pratiquées des biopsies.

3. L'examen des fragments de muqueuse à la loupe binoculaire, puis anatomopathologique est essentiel.

4. La prévalence élevée des groupes HLA-DQ2, ou plus rarement -DQ8, a un intérêt pathogénique et leur absence permet de mettre fortement en doute le diagnostic.

5. La présence à un taux significatif d'anticorps anti-endomysium et surtout anti-transglutaminase tissulaire de classe IgA est un signe assez sensible et très spécifique, permettant aussi de dépister les formes latentes et pré-atrophiques. Ces anticorps sont utiles pour la surveillance du régime sans gluten (ils disparaissent s'il est strictement suivi, mais peuvent rester négatifs en cas d'écarts faibles à modérés, inférieurs à 4 g de gluten par jour).

Principales complications

Révèlent souvent une maladie cœliaque latente, après l'âge de 60 ans, et donc après une longue exposition au gluten. Dans d'autres cas, elles sont révélées par une résistance d'emblée ou secondaire au régime sans gluten.

1. Lymphome T intestinal, associé à un infiltrat lymphocytaire épithélial appartenant au même clone, ou plus rarement extra-intestinal. Le risque de dégénérescence est réduit après au moins 5 ans d'adhérence stricte au régime sans gluten.

2. Cancer épithélial (intestin grêle surtout, oropharynx et œsophage).

3. Ulcérations et perforation du grêle en règle iléales en grêle non atrophique.

Traitement

1. Régime sans gluten (voir p. 456), efficace dans 100 % des cas chez l'enfant, 70 à 95 % des cas chez l'adulte, du fait d'une observance moins scrupuleuse du régime ou de formes réfractaires au régime. La suppression du lait est parfois nécessaire au début. Chez l'adulte, le régime doit être maintenu indéfiniment. Chez l'enfant, l'arrêt du régime après 2 ans de rémission complète est prôné par certains et maintenu en l'absence de rechute clinique.

2. La corticothérapie, les immunosuppresseurs, l'alimentation parentérale totale (voir p. 20) sont réservées aux formes qui résistent d'emblée ou secondairement au régime sans gluten bien suivi.

3. Les vitamines (acide folique, vitamine D) et le fer per os ou par voie parentérale au début du traitement doivent être associés en fonction du degré de carence.

SPRUE TROPICALE

Malabsorption survenant chez des sujets vivant ou ayant vécu en région d'endémie, essentiellement Grandes Antilles, Amérique centrale, sous-continent Indien et Asie du Sud-Est. Peut atteindre les autochtones, les expatriés et plus rarement les voyageurs. L'existence de petites épidémies et l'efficacité des antibiotiques suggèrent une étiologie infectieuse, mais les données bactériologiques sont contradictoires.

Diagnostic

1. Le début est le plus souvent aigu, la maladie succédant à une diarrhée aiguë infectieuse. Les débuts insidieux sont plus rares, mais peuvent survenir des années après le retour en climat tempéré.

2. À la phase d'état, les principaux signes sont la diarrhée avec stéatorrhée, l'anémie macrocytaire avec mégaloblastose médullaire (parfois isolée dans les formes chroniques), l'amaigrissement et les œdèmes hypoprotidémiques, les signes cutanéomuqueux (en particulier les aphtes buccaux).

Explorations

1. Éliminer une infestation parasitaire.

2. Les tests biologiques d'exploration fonctionnelle intestinale (voir p. 1672) sont plus ou moins perturbés. La malabsorption des folates est quasi constante et précoce, celle de la vitamine B₁₂ plus tardive.

3. La biopsie duodénojunale montre des lésions moins sévères que dans la maladie cœliaque. En zone d'endémie, l'histologie du grêle n'est normale chez les autochtones que dans 18 % des cas.

Traitement

L'association per os d'acide folique (5 à 15 mg/j) et de tétracycline (2 g/j) est presque toujours efficace, mais doit être prolongée au moins 6 mois chez les autochtones.

MALADIE DE WHIPPLE

Maladie à localisations ubiquitaires, mais prédominant au niveau du grêle et des ganglions mésentériques. Une cause bactérienne (*Tropheryma whippelii*) a été récemment confirmée, probablement favorisée par un déficit fonctionnel des macrophages. Âge de début vers 50 ans.

Diagnostic

Basé sur :

1. Les arthralgies ou arthrites, la fièvre, qui précèdent souvent de longue date les signes digestifs.
2. La diarrhée avec ou sans stéatorrhée, les douleurs abdominales, les adénopathies mésentériques palpables.
3. Une pigmentation cutanée parfois, ainsi que des adénopathies superficielles.
4. Des localisations rares, cardiaques, neurologiques, oculaires, pulmonaires, de diagnostic difficile car souvent isolées, et, pour certaines, de pronostic réservé (peuvent laisser des séquelles après traitement).

Explorations

1. Les examens biologiques mettent en évidence une malabsorption intestinale souvent dissociée (voir p. 1672) et une entéropathie exsudative (voir p. 552) très fréquente.
2. L'endoscopie duodénale et jéjunale et les biopsies dirigées montrent des lésions souvent en plages, des villosités renflées en massue et couvertes d'un enduit blanchâtre, la présence de dilatations lymphatiques, et surtout l'infiltration du chorion par de nombreux macrophages contenant des corpuscules PAS positifs, pathognomoniques.
3. En cas de négativité, la recherche de *Tropheryma whippelii* par PCR sur biopsie duodénale est en règle générale positive.

Traitement

La maladie guérit toujours sous antibiothérapie prolongée. La plupart des antibiotiques sont actifs, mais la fréquence des rechutes après antibiothérapie ne franchissant pas la barrière hémoméningée (cyclines) souligne le rôle du système nerveux central comme réservoir de germes.

Le traitement le plus utilisé est l'association de pénicilline G et de streptomycine par voie IM pendant 1 mois, relayée par le cotrimoxazole pendant 6 mois à 1 an. En cas d'intolérance au cotrimoxazole, le traitement par pénicilline ou ampicilline per os est maintenu et du chloramphénicol introduit en cas d'apparition de signes d'atteinte du système nerveux central. La corticothérapie peut être associée au début du traitement des formes sévères.

SYNDROME DE COLONISATION BACTÉRIENNE CHRONIQUE DU GRÊLE AVEC MALABSORPTION

Syn : pullulation microbienne du grêle. Sauf dans l'iléon terminal, la flore présente dans la lumière de l'intestin grêle est pauvre et composée majoritairement de cocci Gram positif aérobies et de levures. Le développement d'une flore anormale quantitativement et qualitativement, avec présence d'anaérobies facultatives et strictes, peut provoquer des troubles multiples de l'absorption intestinale par perturbation des phases intraluminales et pariétales de celle-ci. Causes de stase intestinale :

1. Anses borgnes chirurgicales (anastomoses latéro-latérales) : gastrectomie partielle de type Polya ou gastro-entérostomie.
2. Sténoses chroniques du grêle (tuberculose, maladie de Crohn, brides ou adhérences post-opératoires, sténoses radiques, ischémiques, médicamenteuses...).
3. Courts-circuits intestinaux (chirurgicaux, fistules internes entéro-entériques ou entéro-coliques).
4. Diverticule unique ou diverticulose multiple du duodénum et/ou du jéjunum.
5. Motilité anormale (sclérodermie, pseudo-obstruction intestinale chronique, neuropathie diabétique ou amyloïde, vagotomie).
6. Reflux côlo-iléal par suppression de la valvule de Bauhin (rôle discuté) ; anastomoses ou fistules jéjuno- ou iléo-coliques.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'existence d'une cause de stase intestinale.
2. La stéatorrhée, parfois associée à une diarrhée hydrique plus ou moins abondante ; elle résulte de la déconjugaison des sels biliaires dans la lumière du grêle proximal.
3. Une hypoprotidémie avec ou sans œdèmes, par entéropathie exsudative (voir ci-dessous), dégradation par les bactéries des acides aminés alimentaires (indicanurie), ou par malabsorption directe.
4. L'évolution de la diarrhée et des tests d'absorption intestinale initialement perturbés après traitement antibiotique apporte a posteriori la preuve du diagnostic. Ce test thérapeutique est indispensable quand la cause du syndrome est ou peut être responsable des troubles par d'autres mécanismes, ce qui est fréquent.

Explorations

1. Malabsorption de la vitamine B₁₂.
2. Plus rarement, autres carences spécifiques (voir Syndrome de malabsorption, p. 551).
3. Prolifération bactérienne mise en évidence par le tubage bactériologique quantitatif du grêle (voir p. 1674) : prédominance des entérobactéries et des germes anaérobies stricts. Cet examen compliqué et onéreux n'est pas nécessaire en pratique clinique, et est supplanté par le test respiratoire au D-glucose (voir p. 1673).

Traitement

1. Antibiothérapie : son efficacité à court terme (7 à 10 jours) est, en général, bonne et constitue un argument diagnostique toujours nécessaire et parfois suffisant. Les effets à long terme et la durée souhaitable sont encore mal connus. À défaut d'antibiogramme établi sur les germes isolés du grêle, l'amoxicilline (1,5 à 2 g/j) et la norfloxacine sont les antibiotiques de choix.
2. Le traitement de la cause de la stase intestinale assure la guérison définitive lorsqu'il est possible.

TUBERCULOSE INTESTINALE

Maladie rare en France, mais en recrudescence, surtout chez les sujets exclus, immigrés ou immunodéprimés (SIDA). Peut atteindre tous les segments du tube digestif, avec cependant une préférence pour la région iléo-cæcale. Quatre aspects macroscopiques : ulcéreux, hypertrophique et ulcéro-hypertrophique (iléo-cæcales), sténosant (grêle).

Diagnostic

Évoqué sur :

1. Douleurs abdominales atypiques, masse de la fosse iliaque droite.
2. Le terrain, une tuberculose pulmonaire associée.
3. Altération de l'état général, fébricule, amaigrissement.
4. Complications : hémorragie digestive, perforation, syndrome occlusif, malabsorption par colonisation bactérienne du grêle en amont d'une sténose, fistule.

Explorations

1. Transit du grêle, lavement baryté, scanner, et iléocoloscopie : sténose iléale pré-valvulaire courte, segments sténosés ou ulcérés du grêle ou du côlon.
2. Examen anatomopathologique des biopsies per-endoscopiques.
3. Ponction transcutanée d'une masse palpable.

Traitement

En l'absence de complication, quadruple antibiothérapie (voir Traitement de la tuberculose, p. 516).

En cas de complications (fistule, hémorragie, perforation), traitement chirurgical : résection économique de la zone atteinte.

Une sténose aiguë n'est opérée qu'en cas d'échec d'un traitement médical (aspiration, antibiothérapie) de 3 semaines. Ce traitement est souvent efficace. Les sténoses séquellaires sont devenues très rares avec l'antibiothérapie.

SYNDROME D'INSUFFISANCE ILÉALE

L'iléon est le siège de la réabsorption active des sels biliaires. Une lésion muqueuse ou une résection de ce segment du grêle entraînent donc une rupture de leur cycle entéro-hépatique qui a pour conséquence, outre la fréquence de la lithiase biliaire cholestérolique et, en cas de stéatorrhée, de la lithiase rénale oxalique :

1. Une stéatorrhée et une malabsorption des vitamines liposolubles si la concentration des sels biliaires dans la lumière du grêle proximal tombe au-dessous de la concentration micellaire critique (2 à 4 mmol/l).

2. Une diarrhée hydrique avec accélération du transit colique (voir Diarrhées chroniques avec accélération du transit intestinal, p. 547). Cette dernière peut résulter soit de l'effet laxatif sur le côlon des sels biliaires dihydroxylés (atteintes iléales de moins de 80 cm), soit de l'effet laxatif sur le côlon des acides gras, lorsque la stéatorrhée est élevée (atteintes iléales de plus de 80 cm). La malabsorption de la vitamine B₁₂ est par ailleurs habituelle.

Diagnostic

La cause souvent évidente rend le diagnostic en général facile. Doser les graisses fécales permet de guider le traitement.

Traitement

1. En cas de stéatorrhée inférieure à 20 g/j, administration avant chaque repas (ou parfois avant le seul petit-déjeuner) d'une résine chélatante les sels biliaires, la cholestyramine (6 à 12 g/j).

2. En cas de stéatorrhée supérieure à 20 g/j :

- a) réduire l'apport des triglycérides à longue chaîne et les remplacer par des triglycérides à chaîne moyenne (voir p. 349) dont l'absorption est indépendante des sels biliaires ;

b) le calcium per os (2 g/j) associé à la suppression des aliments et boissons riches en oxalates permet de réduire l'hyperoxalurie résiduelle.

GASTRO-ENTÉRITES ET ENTÉROCOLITES AIGÜES DE L'ADULTE

Syn : diarrhées aiguës infectieuses. S'observent à tout âge.

De nombreux germes peuvent être en cause (voir tableau 131). Les bactéries *non invasives* provoquent une hypersécrétion hydroélectrolytique dans le grêle surtout proximal et entraînent donc une diarrhée hydrique : les unes, sans altération muqueuse (sauf altération microvillositaire par *Escherichia coli* entéropathogène ou EPEC), par sécrétion de toxines (*E. coli* entérotoxigène ou ETEC) ; les autres, par production d'une cytotoxine qui altère les colonocytes et/ou les entérocytes. Les *bactéries invasives* provoquent typiquement un syndrome dysentérique, mais aussi souvent une diarrhée sanglante ou aqueuse. Elles se multiplient dans la paroi intestinale (surtout côlon et/ou l'iléon) et l'altèrent. Les virus lèsent la muqueuse du grêle proximal.

Tableau 131. — Agents responsables de diarrhées aiguës.

PATHOGÉNIE	TROPISME	AGENTS
Bactéries non invasives	Grêle proximal	<i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i> entérotoxigène <i>Escherichia coli</i> entéropathogène <i>Bacillus cereus</i> <i>Clostridium perfringens</i> type A <i>Staphylococcus aureus</i>
	Iléo-colique	<i>Clostridium difficile</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Escherichia coli</i> entérohémorragique <i>Vibrio parahaemolyticus</i> <i>Aeromonas hydrophilia</i> <i>Plesiomonas</i>
Bactéries invasives	Iléo-colique	<i>Shigella</i> <i>Escherichia coli</i> entéro-invasif <i>Salmonella</i> non typhiques <i>Campylobacter</i> <i>Yersinia</i>
Virus	Grêle proximal	Rotavirus Virus de Norwalk Autres calcivirus Adénovirus entérique

Le réservoir de germes est soit l'homme, soit un animal, souvent porteur sain. On distingue :

1. Les *formes endémo-épidémiques* : contamination par l'environnement (eau et aliments), contagé direct inter-humain ou animal-homme (importance de la transmission manuelle).

2. Les *toxi-infections alimentaires* : elles sont provoquées par de nombreux micro-organismes dont quatre dominant en fréquence, *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium welchii* (ou *perfringens*), *Campylobacter jejuni*. Les aliments contaminés sont surtout les viandes et les volailles, les œufs, le lait et ses dérivés, les poissons et les fruits de mer crus. On distingue les infections vraies où les troubles sont liés à la multiplication dans l'organisme des germes ingérés

(*Salmonella*) et les intoxications où les troubles sont dus à l'ingestion de toxines préformées dans l'aliment contaminé (*S. aureus*).

3. La *diarrhée des voyageurs* (« Turista ») : elle sévit essentiellement chez les sujets originaires des pays industrialisés et tempérés visitant les pays à bas niveau d'hygiène (pays tropicaux, bassin méditerranéen, Europe de l'Est, et tous pays sous-développés). Les causes sont probablement multiples, mais les infections et infestations d'origine alimentaire ou aqueuse jouent un rôle prépondérant : *E. coli* entérotoxigène, plus rarement d'autres bactéries ou rotavirus, *Giardia lamblia* (voir p. 821), *Cryptosporidium* (voir p. 813) ou rarement *Entamoeba histolytica* (voir p. 824).

Diagnostic

1. Incubation habituellement courte, quelques heures à quelques jours, selon le germe en cause, la dose infectante et les mécanismes pathogéniques : les intoxications alimentaires à toxine préformée ont les incubations les plus brèves.

2. Début habituellement brusque : diarrhée plus ou moins abondante, accompagnée de nausées et vomissements, douleurs abdominales, et, selon la nature de l'agent causal, malaise général, céphalées, myalgies, signes respiratoires, fièvre ou non.

3. Les bactéries lésant le côlon par envahissement et/ou production de cytotoxines (*Shigella*, *E. coli* entéro-invasif et, à un moindre degré, *Salmonella*, *Campylobacter* et *Yersinia*) provoquent typiquement un syndrome dysentérique ou du moins des selles sanglantes, parfois précédés ou remplacés par une diarrhée aqueuse, n'excluant donc pas ces germes invasifs.

Explorations

1. Inutiles dans les formes sporadiques bénignes ou modérées non dysentériques (majorité des cas).

2. La rectoscopie avec frottis, souvent difficile car douloureuse, peut être remplacée par l'examen microscopique des selles (leucocytes fécaux), qui aide dans les cas douteux au diagnostic de colite par germes invasifs.

3. La culture du produit d'écouvillonnage rectal ou des selles sur des milieux choisis selon les données cliniques permet l'isolement de nombre des agents pathogènes. Voir Coproculture, p. 1554, Diagnostic virologique, p. 1567, et Gastro-entérites virales, p. 1576.

4. En cas d'épidémie ou de toxi-infection alimentaire collective, l'agent responsable et/ou sa toxine doivent être identifiés chez les malades et recherchés dans l'eau ou l'aliment contaminé.

5. L'ionogramme sanguin et urinaire, l'hémogramme, les dosages d'azotémie et de protéidémie totale sont utiles pour traiter une éventuelle déshydratation.

Évolution

1. Résolution spontanée en 2 ou 3 jours, mais une déshydratation aiguë et des formes prolongées sont possibles.

2. Les formes dysentériques sévères peuvent être mortelles chez les sujets âgés, tarés ou malnutris.

3. Bactériémie transitoire et beaucoup plus rarement septicémie, avec éventuellement foyers septiques secondaires, peuvent s'observer au cours des salmonelloses.

4. Les shigelloses peuvent déclencher un syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter ou l'une de ses composantes, un syndrome hémolytique et

urémique chez l'enfant. Ce syndrome peut aussi être dû à *E. coli* entérohémorragique (surtout après ingestion de viande hachée industrielle), responsable de gastro-entérites et de colites hémorragiques.

5. Les yersinioses peuvent entraîner des arthrites par un mécanisme immuno-allergique.

6. Un syndrome de l'intestin irritable peut s'installer à la suite d'une diarrhée aiguë infectieuse.

7. L'intoxication alimentaire à *Clostridium welchii* de type C est responsable de la très grave entérite nécrosante (« Darmbrand » ou « pig-bel ») qui constitue une urgence chirurgicale.

8. *Clostridium botulinum* est responsable du botulisme (voir p. 760).

Traitement

1. Essentiellement *symptomatique*. Le repos au lit, la diète avec boissons sucrées et salées évitent la déshydratation et suffisent le plus souvent, avec reprise progressive de l'alimentation.

2. *Frénateurs du transit* (codéine, lopéramide). Leur utilisation est licite dans les formes légères et modérées, inutile et peut être nuisible ailleurs, surtout dans les formes à germes invasifs.

3. *Antibiothérapie* :

a) elle est inutile, voire contre-indiquée dans les formes légères ou modérées non dysentériques quelle qu'en soit la cause (sauf pour les shigelloses et les infections à *Campylobacter* vues au début) ;

b) elle n'est indiquée que dans les diarrhées abondantes, les formes dysentériques, ainsi qu'en cas de septicémie ou de foyers secondaires. Les fluoroquinolones sont actives sur la plupart des bactéries responsables de diarrhée aiguë et notamment de la turista, sauf le *Campylobacter*, qui est sensible à l'érythromycine ;

c) les yersinioses justifient la prescription prolongée d'antibiotiques à bonne diffusion intracellulaire (cyclines) ;

d) le traitement initial peut être modifié en fonction des résultats des études bactériologiques ;

e) dans les diarrhées prolongées présumées infectieuses, un traitement par métronidazole et ciprofloxacine doit être prescrit.

4. *Traitement prophylactique*. La prévention des formes endémo-épidémiques repose sur les progrès de l'hygiène personnelle et collective. La prévention des toxi-infections à *Salmonella* est particulièrement difficile (importance du respect de la chaîne du froid).

5. *Diarrhée des voyageurs* (Turista). La chimioprophylaxie est discutée. Le cotrimoxazole, les fluoroquinones, la doxycycline en réduisent significativement le risque, mais au prix d'apparition de souches résistantes, nuisibles à l'intérêt général. Les conseils hygiéno-diététiques sont difficiles à suivre.

SYNDROME DE ZOLLINGER ET ELLISON

Syn : gastrinome. Lié à l'hypersécrétion de gastrine par une tumeur neuro-endocrine, bénigne ou plus souvent maligne, habituellement ectopique (principalement pancréatique ou duodénale), ou plus rarement par une hyperplasie diffuse des îlots pancréatiques. Dans 20 à 30 % des cas, association, dans le cadre de la néoplasie endocrine multiple de type 1 (NEM-1), à d'autres tumeurs endocrines (voir

p. 939) ; dans ce syndrome, de caractère héréditaire (transmission dominante), les tumeurs sont multiples et souvent microscopiques.

Diagnostic

Basé sur :

1. Une maladie ulcéreuse, parfois particulière par la multiplicité et/ou le siège atypique (duodénum post-vatérien, jéjunum) du ou des ulcères, l'intensité des douleurs et leur caractère rebelle au traitement médical, la fréquence des complications (hémorragies et perforations) et celle des ulcères anastomotiques ou récidivants après chirurgie ; souvent aujourd'hui devant un ulcère bulbaire banal, souvent négatif à *Helicobacter pylori* et résistant au traitement médical (25 % des cas).

2. Une diarrhée quelquefois purement hydrique avec hypokaliémie, souvent associée à une malabsorption avec stéatorrhée. Elle est isolée, sans ulcère associé, dans environ 15 à 20 % des cas.

3. Une œsophagite peptique sévère.

4. Un amaigrissement et une asthénie marqués.

5. Des antécédents personnels ou familiaux de néoplasie endocrinienne multiple de type 1.

Explorations

1. Endoscopie : hypertrophie du plissement muqueux gastrique et duodéno-jéjunite proximale.

2. Hypergastrinémie (dosage radio-immunologique), augmentant de façon paradoxale sous l'influence de la sécrétine (voir Gastrinémie basale et sous sécrétine, p. 1672), élévation de la chromogranine A.

3. Tomodensitométrie, scintigraphie des récepteurs à l'octréotide, écho-endoscopie, exploration chirurgicale soigneuse avec échographie et transillumination duodénale peropératoires : décèlent la tumeur primitive et ses métastases (foie surtout, squelette).

4. Recherche d'une NEM-1 par un dosage de calcémie et de la prolactinémie, et une tomodensitométrie ou une IRM de la selle turcique.

Traitement

1. Hypersécrétion acide : oméprazole (60 à 360 mg/j) ou autre inhibiteur de la pompe à protons.

2. Gastrectomie totale en l'absence d'observance.

3. Parathyroïdectomie première en cas d'hyperparathyroïdisme associé.

4. Gastrinome sporadique : chirurgie d'exérèse. En cas de métastases et/ou tumeur primitive non extirpable : somatostatine, chimiothérapie, interféron alpha, chimio-embolisation hépatique, voire transplantation hépatique.

5. NEM-1 : chirurgie d'exérèse rarement possible et généralement inefficace.

CHOLÉRA ENDOCRINE

Syn : syndrome de Verner-Morrison. Rare. Lié une tumeur pancréatique insulaire à cellules non-bêta sécrétant du peptide intestinal vaso-actif (VIP). Certains ganglioneurofibromes, ganglioneuroblastomes et phéochromocytomes, responsables essentiellement chez l'enfant du même tableau clinique et paraclinique que le syndrome de Verner-Morrison, sans hypertension artérielle associée, sécrètent, en plus des catécholamines, ce même peptide.

Diagnostic

Diarrhée hydrique chronique souvent très abondante, persistante malgré le jeûne, et responsable d'une hypokaliémie. Flushes. Hépatomégalie métastatique.

Explorations

1. Hypokaliémie sévère, hypercalcémie et diabète ou pré-diabète fréquents.
2. VIP plasmatique très élevé et retrouvé dans la tumeur.

Traitement

1. Exérèse de la tumeur (mais métastases dans au moins 50 % des cas).
2. La streptozocine, seule ou associée au 5-fluoro-uracile et à l'interféron alpha, peut entraîner des rémissions prolongées.
3. La diarrhée peut céder aux corticoïdes, à l'interféron alpha, et surtout aux dérivés retard de la somatostatine.

TUMEURS CARCINOÏDES DIGESTIVES

Tumeurs malignes dérivant des cellules entérochromaffines, d'évolution lente. Localisations digestives habituelles : grêle (22 %), appendice (44 %), rectum (19 %). Elles sont à l'origine du syndrome carcinoïde par la sécrétion de médiateurs humoraux. Voir aussi Tumeurs carcinoïdes gastriques, p. 571.

Diagnostic

1. Phase de symptômes paroxystiques : flushes, dyspnée asthmatiforme, accès de diarrhée motrice.
2. Phase de symptômes permanents : diarrhée chronique de type moteur (isolée dans 15 % des cas), manifestations articulaires, cutanées (télangiectasies, hyperkératose), cardiaques (endocardite marastique avec insuffisance tricuspide tardive).
3. Fibrose du mésentère pouvant se compliquer d'infarctus mésentériques.
4. Manifestations tumorales propres : hépatomégalie nodulaire, masse intra-abdominale (adénopathies), sténose iléale, occlusion du grêle, carcinose péritonéale.
5. Découverte fortuite possible (examen histologique d'une pièce d'appendicectomie, gastroscopie, rectoscopie).

Explorations

1. Dosage de sérotonine plasmatique et de son métabolite urinaire (acide 5-hydroxy-indole acétique). Dosage de la chromogranine A plasmatique.
2. En présence d'un syndrome carcinoïde :
 - a) détection des métastases hépatiques et ganglionnaires mésentériques par tomодensitométrie ;
 - b) révélation de la tumeur primitive et des métastases par scintigraphie des récepteurs à l'octréotide.
3. En l'absence de syndrome carcinoïde :
 - a) biopsies d'une métastase hépatique ;
 - b) en cas de tumeur primitive identifiée : examen histochimique (argyrophilie), immunohistochimique (chromogranine A, éolase neurospécifique, synaptophysine, peptides sécrétoires) sur la pièce de résection.

Traitement

1. Ralentisseurs du transit : lopéramide (6-12 gélules/j), codéine (40 à 80 mg/j).
2. Dérivés retard de la somatostatine : actifs sur l'ensemble des symptômes, mais tachyphylaxie possible.
3. Exérèse de la tumeur primitive et de ses métastases hépatiques si elles sont localisées et/ou énucléables.
4. Chimio-embolisation artérielle hépatique. La chimiothérapie générale est peu efficace.
5. Transplantation hépatique en cas d'échec, uniquement après exérèse de la tumeur primitive.
6. Carcinoïdes de l'appendice, du rectum et de l'estomac : si leur taille est de moins de 1 cm, l'exérèse locale ou l'appendicectomie suffisent.

MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

Regroupent la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn et les colites indéterminées. Affectent surtout les sujets jeunes. Probablement dues à une réactivité immunologique à la flore intestinale, inappropriée et génétiquement déterminée. Le tabac augmente le risque et le degré de sévérité de la maladie de Crohn, diminue le risque et la sévérité de la rectocolite.

Les traits communs à ces affections sont l'évolution habituelle par poussées entrecoupées de rémissions, les manifestations extra-digestives associées, les traitements similaires. Elles se distinguent toutefois par certains aspects : les récives sont fréquentes après résection chirurgicale dans la maladie de Crohn, alors que la proctoclectomie totale « guérit » généralement la rectocolite hémorragique. Souvent, c'est l'évolution qui permet de trancher entre les deux maladies : en général, c'est une RCH qui se révèle être ultérieurement une maladie de Crohn.

RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE

Limitée à la muqueuse du rectocolon, sauf dans les poussées sévères où les lésions pénètrent les couches profondes de la paroi. L'extension de la maladie et le degré d'altération pariétale, en fait étroitement corrélés, conditionnent le tableau clinique.

Diagnostic

1. Formes limitées (60 %), en général rectales ou rectosigmoïdiennes, traduites par des rectorragies pures ou un syndrome rectal ; la constipation est habituelle.
2. Formes modérées étendues au côlon (25 %), donnant une diarrhée sanglante, souvent des douleurs abdominales, une fièvre modérée, une asthénie.
3. Formes graves (15 %), d'emblée ou par aggravation d'une des formes précédentes, associant des diarrhées glairo-sanglantes marquées, des douleurs abdominales vives spontanées et, à la décompression du cadre colique, une altération sévère de l'état général avec fièvre et amaigrissement rapide.
4. Des cas familiaux antérieurs, des manifestations extra-digestives, parfois inaugurales (spondylarthrite ankylosante, oligo-arthrite, érythème noueux, aphtes buccaux, cholangite sclérosante, iritis...).

Explorations

1. Rectoscopie et iléocoloscopie avec biopsies en zones normales et pathologiques pour préciser l'extension des lésions et éliminer une maladie de Crohn, affirmer le diagnostic de forme grave.

2. En cas de première poussée, l'examen parasitologique et la culture des selles, et des biopsies sont indispensables.

3. Le dosage des p-ANCA (voir p. 1598) et des anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) est un appoint au diagnostic différentiel avec la maladie de Crohn.

Complications

1. Aiguës : mégacôlon toxique, péritonite par perforation, hémorragie digestive cataclysmique, thrombose veineuse (voir Maladie de Crohn, ci-dessous).

2. Chroniques : adénocarcinome colique (risque augmenté en cas de lésions coliques étendues de plus de 8 ans d'ancienneté et de début précoce, avant 15 ans) ; le dépistage de la dysplasie ou d'un cancer rectocolique repose sur la coloscopie avec chromo-endoscopie et biopsies étagées systématiques et dirigées (lésions surélevées) tous les ans ou tous les 2 ans.

Traitement

Voir Traitement médico-chirurgical des colites inflammatoires, ci-dessous.

MALADIE DE CROHN

Les lésions anatomiques touchent l'iléon terminal (28 %), le colorectum (19 %) ou les deux (50 %), la sphère anopérinéale (30 %), l'estomac, le duodénum, le jéuno-iléon (5 %), la cavité buccale, l'œsophage, des sites extra-digestifs (maladie de Crohn métastatique). Les lésions pénètrent profondément les parois. Granulome tuberculoïde dans 30 % des biopsies, 60 % des pièces opératoires.

Diagnostic

1. Manifestations digestives :

a) diarrhée hydrique, plus ou moins mêlée ou non à des glaires et du pus, rarement à du sang, rarement graisseuse ;

b) douleurs abdominales chroniques ou subaiguës, tantôt permanentes, généralement localisées dans la fosse iliaque droite, tantôt intermittentes, à type de coliques ou syndrome de König ;

c) tableau chirurgical parfois révélateur (syndrome appendiculaire franc ou atypique, occlusion ou sub-occlusion fébrile, masse douloureuse de la fosse iliaque droite).

2. Manifestations ano-périnéales :

Révélatrices de la maladie dans 25 % des cas ; associées aux signes digestifs, elles constituent un élément de grande valeur diagnostique. Distinguer :

a) les lésions primaires qui reflètent l'activité de la maladie et sont habituellement synchrones des lésions intestinales (fissuration, pseudo-marisque inflammatoire ulcérée, ulcération creusante) ;

b) les lésions secondaires mécaniques et infectieuses (marisques scléreuses, sténoses, abcès et fistules).

3. Manifestations générales :

Altération de l'état général associant asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre, d'intensité variable.

4. *Manifestations extra-digestives :*

Spondylarthrite ankylosante, oligo-arthrite, érythème noueux, aphtes buccaux, cholangite sclérosante, iritis, etc.

5. *Données évolutives :*

De façon non rare, le tableau initial a fait porter le diagnostic de rectocolite hémorragique, l'évolution faisant redresser le diagnostic.

Explorations

1. L'examen décisif est, en règle générale, la pancoloscopie avec iléoscopie et biopsies multiples étagées en zones d'apparence pathologique et saine car les lésions sont discontinues.

2. Le transit baryté du grêle, l'entéroscanner, l'entéro-IRM, quelquefois la capsule endoscopique, voire l'entéroscopie rétrograde et la gastroscopie (gastrite active focale) la complètent. Coproculture et examen parasitologique des selles sont nécessaires en cas de première poussée.

3. En cas d'exérèse chirurgicale, l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire apporte les données les plus précises, sauf en cas d'intervention pour poussée grave où le diagnostic macroscopique et histologique entre maladie de Crohn et rectocolite hémorragique est souvent très difficile ou impossible et fait poser dans l'immédiat le diagnostic de colite indéterminée.

Complications

1. Mégacôlon toxique et perforations, rares.

2. Hémorragies massives, rares.

3. Sténose urétérale droite.

4. Cancérisation colique, aussi fréquente que dans la rectocolite, à ancienneté et surface colique atteinte égales.

5. Complications thrombo-emboliques : incidence de 1,3 à 6,4 %. Les thromboses, principalement veineuses, rapidement extensives, sont responsables d'embolies graves (mortalité 25 %), compliquent les poussées sévères et les suites post-opératoires, les formes avec syndrome inflammatoire marqué. Elles doivent être prévenues par héparinothérapie lors des poussées justifiant l'hospitalisation.

Traitement

Voir Traitement médico-chirurgical des colites inflammatoires, ci-dessous.

TRAITEMENT MÉDICO-CHIRURGICAL DES COLITES INFLAMMATOIRES

Médical, il s'adresse à l'inflammation non compliquée ; chirurgical, il s'adresse aux complications de la maladie et aux formes non compliquées résistant au traitement médical, notamment dans les colites graves, mais aussi les iléites peu étendues.

I. TRAITEMENT MÉDICAL

Mesures symptomatiques et générales

1. Correction des désordres hydroélectrolytiques.
2. Transfusions sanguines et/ou fer si nécessaire, rarement érythropoïétine.
3. Antispasmodiques (en l'absence de colite grave) et antalgiques en cas de douleurs.
4. Ralentisseurs du transit en cas de diarrhée légère ou modérée (lopéramide).
5. Arrêt du tabac à conseiller dans la maladie de Crohn.
6. La contraception orale n'aggrave pas la maladie, mais pourrait favoriser les complications thrombo-emboliques (intérêt des pilules microdosées).
7. Toute poussée nécessitant une hospitalisation justifie une héparinothérapie prophylactique.

Mesures diététiques

1. Régime sans résidus et éventuellement (alactasie) sans lactose en cas de diarrhée importante.
2. Régime sans fibre indispensable en cas de sténose serrée.
3. La dénutrition très fréquente (50 %) nécessite souvent de recourir à des apports oraux abondants et hyperprotidiques. La nutrition artificielle, par voie entérale continue ou parentérale, a une action thérapeutique propre et rapide mal comprise dans la maladie de Crohn.

Anti-inflammatoires

1. *Dérivés salicylés*, lors des poussées légères :

Acide 5-aminosalicylique (5-ASA) ou mésalazine, fraction active de la salazosulfapyridine, en granules ou capsules à libération retardée, grêlo- ou iléo-colique. La dose thérapeutique active est de 4 g/24 h pendant 1 à 2 mois. Traitement d'entretien efficace dans environ 65 % des cas de RCH à la dose de 2 à 3 g/24 h. Les suppositoires et les lavements de mésalazine (1 g/24 h) ou 4-ASA (2 g/j) sont utilisés respectivement dans les formes rectale et colique gauche.

2. *Corticoïdes*, lors des poussées importantes :

Efficaces dans toutes les localisations de la maladie. Ils sont administrés par voie orale, ou intraveineuse en cas de colite grave, à la dose de 1 mg/kg de prednisone (ou équivalent). Le traitement est maintenu généralement 2 à 4 semaines, puis arrêté progressivement. La rémission endoscopique est fréquente dans la rectocolite hémorragique, mais n'est obtenue que chez un tiers des cas dans la maladie de Crohn ; elle semble avoir une bonne valeur pronostique. La corticothérapie systémique ne doit pas être poursuivie en traitement d'entretien.

Le budésonide, corticoïde à effets systémiques réduits, peut être délivré à l'iléon et au côlon droit et est utilisé de première intention dans les poussées légères à modérées de maladie de Crohn iléocolique droite (9 mg/j) et dans l'attente de l'action des immunosuppresseurs.

Le métasulfobenzozate de prednisolone, très peu absorbé par voie recto-colique, peut être utilisé à la dose de 40 à 60 mg/j en lavements ou, en cas de rectite pure, en pommade rectale ou en suppositoires,

dans les mêmes indications que la mésalazine. L'échec de l'un des deux médicaments doit faire essayer l'autre ou les associer.

Immunosuppresseurs et immunomodulateurs

1. L'azathioprine et son métabolite actif, la 6-mercaptopurine, aux doses respectives de 2-2,5 et 1,5 mg/kg/j sont efficaces dans 65 % les formes cortico-dépendantes ou cortico-résistantes. L'effet étant progressif, attendre 6 à 9 mois avant de conclure à un échec.

2. Dans les formes rebelles, le méthotrexate (25 mg/semaine en intramusculaire) donne en 4 à 6 semaines 90 % de bons résultats initiaux, mais est moins efficace en traitement d'entretien per os, d'où son emploi continu par voie parentérale (sous-cutanée).

3. La ciclosporine (2 mg/kg/j par voie IV, puis par voie orale) est utilisée avec succès dans les poussées sévères. Elle est inefficace en traitement d'entretien à demi-dose per os.

4. L'infliximab (anticorps anti-TNF alpha, voir p. 13) est efficace dans les formes chroniques actives de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique, les fistules et autres lésions anopérinéales sévères de la maladie de Crohn. Le produit est administré à la dose de 5 mg/kg en deux heures par perfusion intraveineuse, une injection dans les formes actives, trois injections (à J1, J15 et J45) dans les formes fistulisées et la rectocolite hémorragique. L'absence d'effet fait arrêter alors ce produit. En cas de réponse favorable, un traitement d'entretien (5 mg/kg/8 semaines) est préféré au retraitement à la demande, car la rechute semble inévitable, avec un risque allergique en cas de réadministration tardive. La prescription simultanée pendant 6 mois d'azathioprine réduit la production d'anticorps anti-TNF alpha et le risque d'intolérance au traitement. Cette association augmente le risque d'infection opportuniste, malgré l'adjonction de cotrimoxazole, et la tendance est de l'éviter.

Autres traitements

La dilatation per-endoscopique par ballon peut lever une sténose iléale terminale de maladie de Crohn, mais les récurrences sont fréquentes.

Critères de choix des traitements médicaux

Deux conceptions s'opposent :

1. L'une, traditionnelle, utilise les médicaments adaptés à chaque étape de la maladie. Elle est toujours de mise dans la rectocolite hémorragique.

2. L'autre, prônée dans la maladie de Crohn, utilise d'emblée les armes les plus efficaces, à savoir un anti-TNF alpha en induction, relayé par un traitement de fond par azathioprine. Cette stratégie « maximale », justifiable par la sévérité de certaines situations, semble trop risquée pour être proposée en l'absence de facteur de risque individuel majeur.

II. TRAITEMENT CHIRURGICAL

Rectocolite hémorragique

Colectomie subtotale, suivie, en un, deux ou trois temps selon les conditions de l'intervention, d'une anastomose iléo-rectale ou d'une proctectomie avec anastomose iléo-anale avec réservoir iléal, très rare-

ment d'une iléostomie définitive. L'anastomose iléo-anale expose à l'occlusion aiguë et à la fistule post-opératoire, et ultérieurement, dans près de 30 % des cas (contre seulement 8 % au cours de la polypose adénomateuse familiale), à l'inflammation aiguë du réservoir (pochite) sensible au métronidazole et à la ciprofloxacine, mais souvent récidivante ou parfois chronique, dans près de 2 % des cas chacune, incontinence fécale, impuissance, éjaculation rétrograde.

Maladie de Crohn

Les interventions diffèrent selon le siège des lésions et les circonstances.

1. Lésions du grêle ou iléo-cæcales :

a) lorsque le segment intéressé est court, résection passant en zone macroscopiquement saine, à courte distance de la zone malade. Les récidives symptomatiques (surtout la première année, 50 % à 10 ans) siègent généralement immédiatement en amont de l'anastomose ;

b) en cas de lésions sténosantes du grêle, on peut recourir à une ou des stricturoplasties ou à une association résection-stricturoplastie. La grêloscopie ou le ramonage avec un ballon per-opératoire permet d'affiner les indications.

2. Atteintes colo-rectales isolées ou prédominantes : colectomie segmentaire, parfois suffisante, ou sub-totale avec anastomose iléo-rectale en un ou deux temps. Une procto-colectomie totale avec iléostomie définitive peut être nécessaire. Le taux de récurrence à 5 ans est de 50 % en cas d'anastomose iléo-rectale ou colo-rectale, de 10 à 25 % en cas de procto-colectomie totale.

3. Localisations ano-périnéales : les lésions primaires répondent au traitement général de la maladie. Les suppurations en rétention aiguë (abcès) ou chronique intermittente (fistules) imposent un traitement proctologique (sétons souvent multiples) sans tenir compte du degré d'activité de la maladie intestinale d'amont. Intérêt du métronidazole ou de la ciprofloxacine associés.

III. GROSSESSE ET MALADIES INFLAMMATOIRES INTESTINALES CHRONIQUES

1. En dehors du risque d'avortement en cas de maladie active lors de la conception, la grossesse ne retient pas sur la maladie intestinale, et inversement.

2. Toute poussée survenant en cours de grossesse doit être traitée aussitôt : méthalazine (2 g/j) et corticoïdes peuvent être prescrits librement. L'azathioprine, qui n'augmente pas le taux des malformations fœtales, peut être maintenue.

COLITE KYSTIQUE PROFONDE

Maladie rare, définie par la présence de kystes plus ou moins volumineux dans et sous la musculaire muqueuse, contenant un matériel gélatineux (mucus). Les kystes ont ou non une paroi propre. Des localisations grêliques ont été décrites. Souvent associée et sans doute secondaire à des maladies ulcéreuses intestinales (maladie de Crohn, ulcère solitaire du rectum). Le traitement est l'exérèse chirurgicale.

ENTÉROCOLOPATHIES MÉDICAMENTEUSES

Elles sont présentées dans le tableau 132 (selon les médicaments en cause) et le tableau 133 (selon le type de lésion).

Tableau 132. — Catégories de médicaments responsables d'entérocrites.

	MÉDICAMENTS RESPONSABLES	LÉSIONS ET SYMPTÔMES
Laxatifs stimulants	Acide ricinoléique, phénolphthaléine, bisacodyl, dioctyl-sulfosuccinate, acides biliaires et anthraquinones (surdosage : la limite avec la bonne dose est étroite)	Diarrhée sécrétoire. La mélanose colique est due aux anthraquinones (1 à 8 % des rectoscopies). Disparition après deux ans d'arrêt (voir Maladie des laxatifs, p. 600).
Antibiotiques	Tous (sauf aminosides par voie parentérale), surtout à large spectre et actifs sur les anaérobies Destruction temporaire de la flore colique et perte de ses effets métaboliques (diarrhée simple) et de barrière vis-à-vis des germes pathogènes (diarrhées simples et colites principalement à <i>Clostridium difficile</i>)	1.Diarrhée simple. Hydrique, modérée, disparaît spontanément en quelques jours après arrêt du traitement. Prévention par <i>Saccharomyces boulardii</i> (sujets âgés, vivant en institution, immunodéprimés) 2.Colites mineures. Rôle important mais pas exclusif de <i>C. difficile</i> . Évolution spontanée bénigne après arrêt du traitement antibiotique 3.Colite hémorragique attribuée à <i>Klebsiella oxytoca</i> (voir p. 596) 4.Colite pseudo-membraneuse due à <i>C. difficile</i> (voir p. 596)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Au cours des maladies rhumatismales, ne sont pas toujours faciles à incriminer en raison des manifestations intestinales propres à ces affections (pelvispondylite rhumatismale surtout)	1. Intestin préalablement sain : ulcérations, érosions ou purpura jéjunaux ou iléaux. Sténoses du grêle, diaphragmes iléaux, souvent multiples, très spécifiques, mais rares. Perforations, hémorragies du grêle ou du côlon, colites ischémiques. Ulcères hémorragiques du rectum avec risque de sténose avec les suppositoires 2.Intestin préalablement altéré : déclenchement des poussées de maladies inflammatoires intestinales, de diverticulite aiguë (risque d'hémorragie, de perforation).
Antimitotiques	Intensité des lésions variable selon les antimitotiques, leur dose, la voie d'administration, le temps d'exposition, le malade, l'existence d'une aplasie granulocytaire, plaquettaire	Absence de parallélisme anatomoclinique : diarrhée, malabsorption, typhlite neutropénique (voir p. 597)

Tableau 133. — Lésions coliques médicamenteuses.

	CAUSES	CARACTÉRISTIQUES
Colites microscopiques (voir p. 598)	Imputabilité quasi certaine (acarbose, Cyclo3Fort, Cirkar, lansoprazole, sertraline, ticlopidine, ranitidine), plausible (carbamazépine, cimétidine, flavonoïdes, lévodopa, oxétorone, sulfates ferreux, vinburnine), douteuse (anti-inflammatoires non stéroïdiens)	Délai de survenue parfois long
Colites immuno-allergiques	Sels d'or, ACTH, pénicilline, macrogol	1 ^{res} semaines du traitement, possibilité de fièvre, rash, hyperéosinophilie sanguine et tissulaire. Aspect d'urticaire colique à l'endoscopie
Colites ischémiques	Nombreuses classes médicamenteuses ou toxiques d'imputabilité quasi certaine (digitaliques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, amphétaminés en surdosage, cocaïne-crack, dérivés de l'ergot de seigle en surdosage), probable (imipramine en surdosage) ou possible (vasopressine et dérivés, œstroprogestatifs)	Délai d'apparition variable selon les molécules et le surdosage éventuel et le pouvoir vasoconstricteur
Colites chimiques	Lavements : phosphate sodique hypertonique, eau oxygénée (à proscrire), polystyrène sulfonate de sodium dilué dans du sorbitol, rinçage insuffisant des endoscopes après désinfection (glutaraldéhyde)	Lésions généralement mineures
Lésions intestinales circonscrites	Ulcérations et perforations : anti-inflammatoires non stéroïdiens, potassium (plus avec les formes actuelles) ; corticoïdes (responsabilité douteuse dans les ulcères coliques perforés au cours du traitement des vascularites ou des sujets immunodéprimés : rôle du CMV ?)	—
	Diaphragmes et sténoses : anti-inflammatoires non stéroïdiens, fortes doses d'extraits pancréatiques au cours de la mucoviscidose (sténoses longues)	—
	Hématomes intestinaux surtout duodénaux, dans un tiers des cas sous anticoagulants, favorisés par un surdosage et/ou par un traumatisme	Symptômes digestifs variables, anémie. Diagnostic par échographie/scanner. Arrêt de l'antivitamine K

COLITE PSEUDO-MEMBRANEUSE

Favorisée par l'immunodépression et surtout par l'antibiothérapie, notamment à large spectre : en altérant l'écosystème bactérien colique, elle favorise l'implantation et la croissance de *Clostridium difficile* dont les toxines A et B sont responsables des lésions intestinales. L'infection par la bactérie sporulée est avant tout nosocomiale, d'où la prédominance des épidémies en hôpital ou institutions (personnes âgées surtout).

Diagnostic

Diarrhée parfois profuse, fébrile, douleurs abdominales à type de crampes, parfois tableau d'ileus ou de colectasie.

Explorations

1. Endoscopie : fausses membranes, très évocatrices du diagnostic. Coloscopie indispensable au diagnostic des formes épargnant macroscopiquement le rectum et notamment des formes droites.

2. Biopsies multiples dans les formes débutantes, sans fausse membrane macroscopique.

3. Mise en évidence dans les selles de *C. difficile* et de ses toxines A et B.

Traitement

1. Arrêt de l'antibiotique, traitement des troubles hydroélectrolytiques, jeûne et réanimation parentérale.

2. Méttronidazole (1 à 4 g/j en 4 prises) ou vancomycine (0,5 mg à 2 g/j) pendant 10 jours.

3. La fréquence des rechutes (15 %) souvent itératives est réduite par la prescription de *Saccharomyces boulardii*.

COLITE AIGÜE HÉMORRAGIQUE POST-ANTIBIOTIQUE

Causée par les pénicillines à large spectre ; elle a été aussi observée avec les synergistines et les macrolides. Elle est probablement due à la pullulation colique de *Klebsiella oxytoca*.

Diagnostic

Apparaît 1 à 7 jours (parfois plus) après le début de l'antibiothérapie : diarrhée sanglante, douleurs abdominales parfois intenses.

Explorations

1. Souvent inutiles : guérison spontanée après arrêt de l'antibiotique.

2. Dans les cas douteux : coloscopie précoce (muqueuse hyperémiée, œdémateuse, fragile, parfois exulcérée), culture de biopsie colique à la recherche de *Klebsiella oxytoca* (écarter aussi la responsabilité d'*Escherichia coli* O157:H7 et *Clostridium difficile* et ses toxines).

PNEUMATOSE KYSTIQUE INTESTINALE

Affection rare, définie par la présence de multiples kystes gazeux dans la paroi grêlique, colique, voire gastrique, dans le mésentère ou l'épiploon. Primitive (20 %) ou associée à une maladie pulmonaire (bronchopneumopathie chronique obstructive) ou digestive (sténose du pylore, maladie inflammatoire de l'intestin, ischémie intestinale aiguë, résection chirurgicale, geste endoscopique...). Trois

mécanismes sont évoqués : effraction des gaz digestifs dans la paroi à la suite d'un traumatisme (rectoscopie par exemple), invasion de la paroi par des bactéries anaérobies productrices de gaz, production endoluminale excessive ou défaut de consommation bactérienne d'hydrogène lors de la fermentation d'hydrates de carbone (localisations coliques).

Diagnostic

Découverte fortuite à l'occasion de symptômes non spécifiques (douleurs abdominales, rectorragies, émissions glaireuses) ou lors d'une coloscopie.

Explorations

1. Cliché d'abdomen sans préparation : petites clartés gazeuses disséminées ou groupées de façon segmentaire, quelquefois pneumopéritoine.

2. Endoscopie : petites masses arrondies, molles, pâles, faisant protrusion dans la lumière et qui s'affaissent à la biopsie profonde.

3. La tomodensitométrie permet un diagnostic précoce dans les cas aigus.

Traitement

1. En cas de maladie associée, les kystes disparaissent spontanément avec le traitement de celle-ci.

2. Formes symptomatiques : antibiothérapie (fluoroquinolones par exemple) ou oxygénothérapie nasale (6 l/min) pendant quelques jours, voire en caisson hyperbare en cas d'échec.

3. Régime sans résidu dans tous les cas.

4. Le traitement chirurgical est réservé aux formes résistant au traitement médical ou récidivant fréquemment.

TYPHLITE NEUTROPÉNIQUE

Complication grave des granulopénies sévères et prolongées (polynucléaires neutrophiles inférieurs à $500/\text{mm}^3$), notamment lors de traitements aplasants pour leucémie aiguë. Les lésions sont à prédominance cœcale et iléale, mais peuvent intéresser tous les segments du tube digestif : ulcérations muqueuses et infiltrat inflammatoire souvent transmural. Nécrose, perforations et hémorragies digestives sont fréquentes. La survie globale est de 70 %.

Diagnostic

Fièvre presque constante, douleurs et ballonnements abdominaux, diarrhée, défense circonscrite ou diffuse, contracture.

Explorations

Clichés d'abdomen sans préparation : iléus, parfois un pneumopéritoine ou une pneumatose de la paroi digestive.

Scanner : les met mieux en évidence et montre l'épaississement pariétal.

Traitement

1. En l'absence de complication aiguë : aspiration digestive, nutrition parentérale, antibiothérapie intraveineuse à large spectre couvrant les anaérobies, amphotéricine B en cas d'échec ; facteur de croissance des polynucléaires.

2. Traitement chirurgical en cas d'échec, de perforation ou hémorragie massive : exérèse des segments lésés et double stomie.

3. Si de nouvelles cures de chimiothérapie sont indispensables après traitement médical efficace, hémicolectomie droite prophylactique.

COLITES LYMPHOCYTAIRE ET COLLAGÈNE

Syn : colites microscopiques. Caractérisées par un aspect histologique comportant un épaississement collagène de siège sous-épithélial dans la colite collagène, et toujours un infiltrat lymphocytaire de l'épithélium de surface des cryptes, de la lamina propria, et des anomalies épithéliales constantes (apoptose) dont l'intensité suggère une cause médicamenteuse. Prédominance féminine. Associations fréquentes : maladie cœliaque, polyarthrite rhumatoïde, dysthyroïdie, diabète, lupus érythémateux disséminé, syndrome CREST, de Sjögren, myasthénie, maladie de Horton, cholangite sclérosante.

Diagnostic

1. Diarrhée chronique aqueuse, non sanglante, continue ou intermittente, de type sécrétoire, avec des évacuations quotidiennes nombreuses et un poids de selles élevé (500 à 1 500 g et plus/j).

2. Parfois coliques abdominales. Amaigrissement fréquent, mais état général conservé.

3. Rechercher une prise médicamenteuse (voir Entérocolopathies médicamenteuses, p. 594).

Explorations

1. Coloscopie : muqueuse d'aspect normal ou, dans 30 % des cas, congestive ou friable. Les biopsies rectocoliques systématiques, multiples et étagées (lésions diffuses ou en plaque) permettent de porter le diagnostic.

2. Positivité des anticorps antinucléaires (24 %) et des anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA).

Traitement

L'évolution clinique capricieuse rend difficile l'évaluation des traitements proposés. Les corticoïdes topiques oraux (budésonide) sont souvent efficaces. Les rechutes sont fréquentes à l'arrêt du traitement. Un immunosuppresseur peut être discuté en cas de corticodépendance.

Dans les formes rebelles, iléostomie d'exclusion, mais rechute au rétablissement de la continuité.

ENTÉROCOLITES RADIQUES

Syn : entérocolites actiniques. Complications fréquentes des irradiations abdominales et pelviennes (5 à 15 %), dont les lésions évoluent en trois stades. Le 3^e stade, d'endartérite et de thrombophlébite oblitérantes, provoque des nécroses et ulcérations pariétales plus ou moins profondes, sources de fistules et perforations, une fibrose extensive intéressant la sous-muqueuse, la musculature et le péritoine, responsable de sténoses, télangiectasies et lymphangiectasies.

Diagnostic

1. Troubles précoces pendant l'irradiation : nausées, vomissements, diarrhée, syndrome rectal. Ne permettent pas de présager des troubles tardifs.

2. Troubles tardifs, après un temps de latence très variable, jusqu'à 30 ans : malabsorption, le plus souvent iléale (voir Syndrome d'insuffisance iléale, p. 582), entéropathie exsudative, subocclusions ou occlusions intestinales à répétition, fistules grêlo-grêliques, grêlo-coliques, entéro-vésicales ou entéro-vaginales, entéro-cutanées, abcès en péritoine cloisonné, péritonites généralisées. Une proctosigmoïdite avec hémorragies répétées et parfois sévères, une sténose sigmoïdienne ou rectale peuvent dominer ou s'associer aux lésions du grêle.

Explorations

1. Selon les cas, endoscopie haute, transit baryté du grêle, rectoscopie et coloscopie, échographie, tomодensitométrie et IRM abdominales et/ou pelviennes, urographie intraveineuse, cystoscopie, vérifient l'absence de récurrence néoplasique et précisent les lésions radicales digestives et extradiigestives.

2. Tests d'absorption intestinale (voir p. 1672), et notamment recherche de stéatorrhée et de malabsorption de la vitamine B₁₂, clairance de l'alpha-1-antitrypsine (voir p. 1675).

Traitement

1. Troubles précoces : ils cèdent au fractionnement et à l'étalement des doses, au métoclopramide et à la dompéridone à fortes doses, à la cholestyramine et au lopéramide.

2. Proctosigmoïdite hémorragique : lavements de corticoïdes et photocoagulation au laser YAG.

3. Malabsorptions iléales (voir Syndrome d'insuffisance iléale, p. 582).

4. Nutrition parentérale totale : elle peut s'imposer à titre temporaire ou définitif.

5. Chirurgie en cas de complications aiguës, d'échec du traitement médical ou de troubles sévères. Elle est difficile et grevée d'une morbidité et d'une mortalité importantes. Selon les cas, les lésions sont réséquées, ce qui est préférable, ou traitées par dérivation interne ou externe. Proctectomie en cas de rectite invalidante rebelle associée à une transposition cœcale.

6. Prévention : dosimétrie, fractionnement et technique d'irradiation parfaites. Mise en place d'une prothèse gonflable pendant l'intervention, refoulant le grêle hors du champ d'irradiation.

SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE

Syn : colopathie fonctionnelle. Fréquente à l'âge moyen de la vie, mais aussi chez l'enfant. Les patients qui en souffrent consultent rarement. Les facteurs psychiques sont souvent prédominants, mais des antécédents de dysenterie amibienne ou de diarrhée aiguë infectieuse ne sont pas rares, à l'origine du concept du syndrome de l'intestin irritable « post-infectieux ».

Diagnostic

1. Douleurs abdominales, intermittentes ou continues, allant de la simple gêne aux douleurs aiguës.

2. Troubles du transit : constipation, alternance de constipation et de fausses diarrhées avec ou sans mucus ou de diarrhée motrice (voir p. 549).

3. Dyspepsie fonctionnelle souvent associée, de façon synchrone ou métachrone.

4. Symptômes généraux fréquents : asthénie physique et intellectuelle, parfois très profonde, habituelle au cours des poussées ; troubles vasomoteurs cutanés, palpitations, troubles mictionnels et algies pelviennes chez la femme, céphalées.

Selon la prédominance des symptômes digestifs, ont été décrites de nombreuses formes cliniques : constipation douloureuse ou spasmodique, diarrhée motrice indolore isolée en sont les deux formes extrêmes.

Explorations

1. Aucune ne fournit d'argument positif pour le diagnostic.

2. Lorsque cela paraît nécessaire, exclure une affection organique : parasitose, intolérance aux disaccharides, maladie cœliaque, maladie de Crohn, tumeur villositaire hypersécrétante, et, surtout après 50 ans, un cancer rectocolique. À partir de cet âge, la pratique tous les 8 à 10 ans d'une coloscopie pour dépister des polypes et donc prévenir le cancer rectocolique devrait entrer dans la pratique courante.

Traitement

1. Psychothérapie. Elle réclame quelquefois le recours au spécialiste, mais reste le plus souvent de la compétence du praticien.

2. Régime. Il ne doit pas être rigide, et rester bien équilibré. En cas de constipation, le pain complet ou du son (20 g/j) est très utile, mais n'a pas d'action sur les autres composantes du syndrome.

3. La prescription de médicaments doit rester sobre, mais prolongée plusieurs mois : antispasmodique, mucilage pur et parfois huile de paraffine.

4. Le traitement de la fausse diarrhée est identique à celui de la constipation avec laquelle elle alterne. La diarrhée motrice, si elle est prolongée, nécessite la prescription de l'opéramide au long cours.

5. Dans les formes rebelles, notamment celles secondaires à une dysenterie, les cures thermales (Chatel-Guyon, Plombières) peuvent rendre service. Les psychothérapies comportementales (relaxation, hypnose) sont très utiles.

MALADIE DES LAXATIFS

Liée à l'usage prolongé et intensif des laxatifs, généralement par phobie de la constipation et du ballonnement ou dans le but de maigrir (diurétiques souvent associés), la maladie des laxatifs s'observe surtout chez la femme. Le pronostic est en règle générale sévère.

Diagnostic

1. Diarrhée hydrique chronique, parfois manifestations en rapport avec une hypokaliémie (voir p. 882). Une malabsorption est exceptionnelle (stéatorrhée), une entéropathie exsudative modérée possible.

2. L'usage de laxatifs étant souvent caché, le diagnostic s'appuie sur leur recherche dans les selles (sulfate, magnésium) ou celle de leurs

métabolites dans les urines (laxatifs anthraquinoniques, bisacodyl), voire, en milieu hospitalier, leur recherche par une fouille soigneuse.

Explorations

1. Hypokaliémie avec parfois acidose métabolique.
2. Endoscopie et biopsie : mélanose colique (laxatifs anthraquinoniques).
3. Perte des haustrations coliques, béance de la valvule iléo-caecale, aspect figé de la dernière anse iléale et disparition du relief muqueux au lavement baryté ou à la coloscopie.

Traitement

Correction des désordres hydroélectrolytiques et d'une dénutrition éventuelle. Traitement de la constipation quand elle existe. La prévention des récidives relève souvent du psychiatre. Les échecs sont nombreux.

DIVERTICULOSE COLIQUE

Hernies acquises de la muqueuse et de la sous-muqueuse aux points de pénétration des vaisseaux droits dans la musculature. La prévalence augmente avec l'âge (50 % à 80 ans en France). Le siège exclusif ou préférentiel des diverticules est le sigmoïde, et les complications concernent presque toujours ce segment. La diverticulose non compliquée est asymptomatique, découverte fortuitement devant une symptomatologie d'emprunt. La diverticulose est asymptomatique. La diverticulite sigmoïdienne et ses complications s'observent dans environ 10 % des cas de maladie diverticulaire. Rôle favorisant et aggravant des corticoïdes et des anti-inflammatoires non stéroïdiens, de l'immunosuppression.

Diagnostic

1. Douleur abdominale, une fois sur deux dans la fosse iliaque droite avec parfois nausées et vomissements, troubles du transit. Fièvre et hyperleucocytose modérées.
2. Défense du flanc gauche et/ou météorisme une fois sur deux.

Explorations

1. Tomodensitométrie avec opacification vasculaire et injection d'air ou d'un hydrosoluble dans le rectosigmoïde.
2. Lavement baryté : signes spécifiques en cas de complications.
3. Échographie, sensible et spécifique, mais dépendante de l'expérience de l'opérateur.
4. La coloscopie a pour but essentiel de s'assurer de l'absence de cancer (3 à 5 %) ; risquée en poussée, mais à considérer à distance.

Complications

1. Abcès diverticulaire. Abcès, en règle générale, ilio-pelviens dans les cas opérés à chaud (mortalité supérieure à 10 %) ou abcès résiduels du mésocolon lors d'une intervention à froid, de bon pronostic.
2. Péritonite généralisée, rare. Stercorale ou non selon son mécanisme : perforation colique macroscopique et péritonite stercorale ont un mauvais pronostic (mortalité élevée).
3. Fistule : drainage d'un abcès vers la vessie (50 %), le grêle, le vagin, l'utérus ou la peau.

4. Sténoses aiguës ou chroniques : le diagnostic avec un cancer peut être difficile, même à l'intervention, ce qui justifie systématiquement une exérèse de type carcinologique.

5. Hémorragies par érosions artérielles, surtout sur le côlon droit. En l'absence d'intervention, tarissement dans 75 % des cas, mais récidives itératives de plus en plus fréquentes.

Traitement

1. *Diverticulite non compliquée* :

a) arrêt de l'alimentation orale ;

b) antibiothérapie par voie IV active sur les bactéries à Gram négatif, les anaérobies stricts et de préférence, les entérocoques : habituellement amoxicilline-acide clavulanique et aminoside. En cas d'évolution favorable, relais par voie orale après une semaine. Ce traitement peut être allégé en cas de poussée peu importante ;

c) sigmoïdectomie avec ablation de la charnière rectosigmoïdienne, ouverte ou par coelioscopie, s'impose dans les cas suivants : échec du traitement médical (rare), après plusieurs poussées aiguës de diverticulite ayant nécessité le traitement médical ci-dessus, chez l'homme de moins de 50 ans, ou en cas de complication.

2. *Diverticulite compliquée* :

a) abcès du mésosigmoïde : sigmoïdectomie en un temps, sans ou avec rétablissement de continuité (d'emblée ou secondairement) ;

b) gros abcès péricoliques : drainage percutané avec sigmoïdectomie ultérieure en un temps ;

c) péritonites : exérèse de type Hartmann ou, dans des cas sélectionnés, avec rétablissement immédiat de la continuité ;

d) fistules : traitement électif avec sigmoïdectomie en un temps ;

e) hémorragies : localisation du diverticule hémorragique aléatoire en cas de saignement abondant. L'hémi-colectomie gauche à l'aveugle est suivie de 30 % de récidives hémorragiques. La colectomie totale donne une mortalité élevée ;

f) sténoses symptomatiques : sigmoïdectomie respectant les règles carcinologiques.

ANGIODYSPLASIE COLIQUE ET GASTRO-INTESTINALE

Lésion fréquemment asymptomatique (3 à 6 % des sujets de plus de 60 ans) et sa découverte à l'occasion d'une hémorragie digestive n'implique pas nécessairement sa responsabilité.

Diagnostic

1. Latence habituelle : découverte fortuite lors d'une coloscopie.

2. Hématochésie ou méléna récidivant chez un sujet de plus de 50 ans, rarement sévère.

3. Anémie ferriprive isolée.

Étant donné la fréquence des lésions associées potentiellement hémorragiques, diverticules coliques surtout, et de la latence habituelle de l'angiodysplasie, seul un saignement actif à l'endoscopie ou à l'arté-

riographie et/ou l'exclusion de toute autre cause d'hémorragie permettent de rattacher un saignement digestif à la lésion vasculaire.

Explorations

1. Coloscopie, sur côlon bien préparé et/ou en endoscopie digestive haute et éventuellement entéroscolpie : lésions planes ou légèrement surélevées, rouges, de 2 à 10 mm, souvent multiples.

2. En cas de saignement actif et abondant ou itératif, artériographie sélective, précédée si possible par la scintigraphie aux hématies autologues, marquées au ^{99m}Tc : l'artériographie peut localiser le saignement actif et/ou montrer la lésion ; touffe vasculaire avec veine de drainage.

3. Entéroscolpie peropératoire en cas d'impossibilité de trouver la cause d'un saignement actif abondant ou itératif. Intérêt de la visualisation en transillumination.

Traitement

1. Abstinence si lésion(s) asymptomatique(s).

2. Endoscopique par laser YAG (hémostase 80 %, récurrence 25 %, perforation 2 %) ou mieux plasma d'Argon, moins dangereux, ou par toute autre forme d'hémostase locale.

3. Laparotomie : hémicolectomie droite exceptionnelle, ou traitement chirurgical d'une autre localisation.

4. Embolisation, très sélective (risque de nécrose pariétale), pratiquée devant un saignement abondant incontrôlable endoscopiquement et en cas d'inopérabilité.

5. En cas de lésions multiples étagées, et d'impossibilité de traitement endoscopique ou opératoire, les œstropogestatifs (éthynilœstradiol, 50 µg/j ; noréthistérone, 1 mg/j) donnent pour certains de bons résultats.

ADÉNOCARCINOMES COLORECTAUX

Incidence annuelle de l'adénocarcinome recto-colique de 40 pour 100 000 chez l'homme et de 25 pour 100 000 chez la femme (en France, 2^e cancer en fréquence dans les deux sexes). Localisation prédominante au recto-sigmoïde. Le risque apparaît vers 45 ans pour les formes sporadiques et croît régulièrement avec l'âge. Les trois quarts proviennent de la dégénérescence d'un adénome polypoïde rectocolique, p. 606, les autres d'une lésion dysplasique superficielle plane. Distinguer :

1. Les cancers colorectaux héréditaires (5 % des cas) :

a) dégénérescence d'une polypose adénomateuse familiale (voir p. 607) ;

b) cancers héréditaires sans polypose (HNPCC ou syndrome de Lynch), liés à des mutations germinales (présentes dans toutes les cellules de l'organisme) et d'expression dominante, portant sur les gènes de réparation d'erreurs de réplication de l'ADN (association possible dans ce dernier cas à des cancers de l'ovaire, du sein, de l'estomac, de l'endomètre). L'âge de survenue dans ce cas est précoce.

2. Les cancers sporadiques :

a) mutations identiques à celles des formes héréditaires sans polypose (cancers dits RER+ ou MSI High, 15 %), mais de distribution somatique (limitées à la tumeur), de meilleur pronostic ;

b) en rapport avec une instabilité chromosomique (cancers dits LOH+, 85 %). L'extension des cancers colorectaux est décrite selon la classification TNM en quatre stades, facteurs majeurs du pronostic.

Diagnostic

1. Idéalement par la pratique d'un dépistage systématique tenant compte des principaux facteurs de risque :

a) risque très élevé : antécédents personnels et familiaux de syndrome de cancer héréditaire sans polyposé ;

b) risque élevé : antécédent personnel de cancer ou d'adénome colorectal, cas familial de cancer colorectal avant l'âge de 60 ans, rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn colique étendue de plus de 8 ans d'évolution, surtout si début à un âge jeune. Dépistage des apparentés à risque par recherche des anomalies géniques germinales et rectoscopie et/ou coloscopie débutées avant l'âge de découverte du cancer chez le propositus et répétée dans les cancers héréditaires. Dépistage coloscopique avec coloration vitale et biopsies étagées systématique et sur tout aspect en relief annuel ou bi-annuel dans les colites inflammatoires ;

c) risque standard : polypes adénomateux colorectaux (voir p. 606). Dépistage par recherche tous les 2 ans à partir de l'âge de 50 ans de sang dans les selles (test Hemoccult lu par un laboratoire de référence) et coloscopie si positive. Analyse histologique complète de tout polype recto-colique enlevé. Le dépistage de masse gratuit vient d'être introduit en France.

2. Découverte parfois tardive :

a) perception d'une masse abdominale ou rectale, de métastases, d'une adénopathie sus-claviculaire gauche ;

b) complications : occlusion intestinale aiguë, perforation diastatique ou tumorale, hématochésie abondante (rare).

Explorations

1. Rectoscopie et coloscopie.

2. Lavement baryté en complément éventuel d'une coloscopie incomplète : apprécie au mieux la distance au canal anal du pôle inférieur d'un cancer rectal.

3. Échographie et tomodensitométrie hélicoïdale abdominales et radiographie thoracique (métastases).

4. Tomodensitométrie pelvienne utile dans les tumeurs rectales volumineuses, dont elle apprécie les adhérences aux organes voisins.

5. Échographie endorectale, qui apprécie au mieux l'extension pariétale et ganglionnaire des tumeurs rectales.

6. Évaluer : anémie ferriprive, syndrome inflammatoire, perturbations biologiques hépatiques (métastases), altération de l'état nutritionnel, anergie cutanée, élévation de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et du CA 19-9, traduction d'une tumeur volumineuse ou métastatique, et point de départ pour le suivi.

7. La détection per-opératoire radio-immunoguidée permet de retrouver des localisations secondaires non détectables autrement.

Facteurs pronostiques

1. Données du toucher rectal soigneux dans les tumeurs accessibles au doigt.

2. Une hématochésie révélatrice est de meilleur pronostic ; l'occlusion et la perforation sont des facteurs péjoratifs.

3. Facteur chirurgical : avec les règles carcinologiques nouvelles (exérèse totale du mésorectum dans le cancer rectal), la qualité du chirurgien est un facteur pronostique important.

4. Un ACE et un CA 19-9 élevés aggravent le pronostic.

5. Facteurs anatomopathologiques et cytogénétiques : extension tumorale (classification TNM), aneuploïdie, délétion 17p, mutations de p53 et de l'oncogène c-ras.

Traitement

1. *Cancers coliques* :

a) colectomie segmentaire, emportant la tumeur et le côlon adjacent (au moins 5 cm de chaque côté de la lésion) ainsi que leur drainage lymphatique. L'atteinte des ganglions pédiculaires (stade III) marque la limite de la curabilité. Le taux de survie globale à 5 ans est, en centre spécialisé, après résection chirurgicale jugée curative sur les données opératoires et anatomopathologiques de 70 % (stade I : 80 à 100 % ; stade II : 60-80 %, stade III : 30 à 40 %, stade IV : 0 %) ;

b) intervention palliative : exérèse de propreté, dérivation ;

c) chimiothérapie adjuvante : inutile dans le stade I, d'efficacité non démontrée dans les stades II. Dans les stades III et IV, efficacité prouvée de l'association 5-fluoro-uracile et acide folinique.

2. *Cancers du rectum* :

a) cancers ne laissant pas 2 cm entre leur pôle inférieur et la limite de la résection (de toute façon de mauvais pronostic) : amputation abdomino-périnéale ;

b) cancers situés au-dessus : chirurgie conservatrice respectant le sphincter.

La survie à 5 ans après chirurgie à visée curative est de 60 à 70 % (stade I : 90 % ; stade II : 60 % ; stade III : 30 à 40 %) ;

c) radiothérapie pré-opératoire (40-45 Gy) : réduit le volume tumoral, rend extirpable des tumeurs fixées, diminue dans les cancers stades II et III le taux de récurrence locale. Elle est prescrite en fonction des résultats de l'échographie endorectale. La radio-chimiothérapie concomitante pré-opératoire augmente le taux de réponse par rapport à la radiothérapie seule ;

d) certains cancers rectaux de petite taille sont accessibles par voie basse chez des sujets âgés, à gros risque chirurgical ;

e) chez les patients inopérables, la photodestruction par laser, la mise en place d'une prothèse en cas de sténose sont efficaces sur la symptomatologie clinique. Elles diminuent le recours à l'exérèse de propreté et à l'anus iliaque gauche, à ne pratiquer qu'en dernière extrémité.

3. *Adénome polypoïde cancérisé* : voir Polypes adénomateux rectocoliques sporadiques, ci-dessous.

4. *Tumeurs métastasées* :

a) métastases hépatiques résécables (métastases uniques ou de petits nombres, de taille inférieure à 5 cm, synchrones ou métachrones) : leur exérèse chirurgicale peut être bénéfique, précédée au besoin d'une réduction tumorale par divers procédés (radiofréquence...) et/ou associée à une chimiothérapie ;

b) métastases diverses non résécables : chimiothérapie à base de 5-fluoro-uracile, acide folinique et irinotécan ; efficacité prouvée des anticorps monoclonaux anti-EGFR (cétuximab) et anti-VEGF (bévacizumab, panitumumab) associés à la chimiothérapie. Particulièrement coûteux, ils sont réservés en première ligne aux tumeurs métastasées non résécables ou résistantes à la chimiothérapie. Les anti-EGFR ne sont actifs qu'en l'absence de mutation de c-ras. Les effets secondaires sont nombreux (voir ces médicaments en 1^{re} partie de la PEM).

5. *Cancers en occlusion :*

a) colostomie première de dérivation, résection sans rétablissement immédiat de la continuité (Bouilly-Volkman, Hartmann), résection-anastomose en un temps avec lavage colique per-opératoire, colectomie totale ou subtotalisée en un temps ;

b) actuellement, la pose d'une prothèse expansible (stent) permet dans 90 % des cas de décompresser le côlon avant exérèse ou est laissée en place de façon palliative.

POLYPES ADÉNOMATEUX RECTOCOLIQUES SPORADIQUES

Tumeur en saillie sur la muqueuse. Sont à l'origine de 75 % des cancers colorectaux. Prévalence de 7 % dans la 5^e et de 19 % dans la 6^e décennie. Facteurs de risque de cancérisation : taille (> 1 cm), type histologique (tubulovilleux et vilieux), degré de dysplasie, adénomes multiples.

Diagnostic

Dépistage de masse par Hemocult suivi de coloscopie si positif et répété tous les 2 ans : dépiste deux tiers des cas de cancer et de polypes de plus de 2 cm. Le dépistage de masse gratuit vient d'être généralisé en France. S'adresse aux sujets sans facteurs de risque de 50 à 74 ans.

Pour les facteurs de risque justifiant une coloscopie d'emblée, voir Adénocarcinomes colorectaux, p. 603.

Explorations

1. Coloscopie totale : examen de référence. Compléter ou remplacer par une coloscopie virtuelle si la coloscopie est impossible ou incomplète.

2. Examen histologique soigneux de tout polype réséqué : adénome tubuleux, vilieux, tubulo-vilieux. Coupes multiples pour évaluer le degré de dysplasie et une dégénérescence éventuelle.

Traitement

1. Polypectomie endoscopique : les polypes de petite taille sont retirés à la pince, les polypes plus volumineux pédiculés à l'anse diathermique, les polypes sessiles par mucosectomie. Surveillance coloscopique précoce si polypes nombreux, de plus de 1 cm, polypes vilieux sessiles, ou signes de cancérisation. Coloscopie après 3 ans, puis tous les 5 ans dans les autres cas.

2. En cas de cancérisation, selon le caractère sessile ou pédiculé, le degré de différenciation du cancer et l'envahissement de la tranche de section : surveillance ou colectomie segmentaire.

POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE

Prédisposition à développer des polypes adénomateux rectocoliques (théoriquement plus de 100), chacun étant exposé au risque de dégénérescence. Une forme dite atténuée n'a pas de polypes rectaux et moins de 100 polypes coliques. L'âge moyen d'apparition du cancer est de 40 ans. Transmission autosomique dominante, avec une pénétrance proche de 80 %. Liée à la mutation germinale du gène *APC* (5q21).

Diagnostic

1. Enquête familiale à la suite de la découverte d'une polypose adénomateuse avec ou sans cancer chez un *propositus*.

2. Symptômes traduisant presque toujours un cancer : rectorragies, diarrhée, douleurs abdominales.

3. Lésions extradiigestives :

a) hypertrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine (intérêt pour le dépistage) ;

b) tumeurs osseuses : ostéomes mandibulaires du crâne et des os longs, et malformations dentaires (dents incluses, dents surnuméraires) confirmées par orthopantomographie, présents dans plus de 90 % des cas (intérêt pour le dépistage) ;

c) kystes sébacés ;

d) tumeurs desmoïdes et fibromateuses de localisation surtout abdominale mésentérique et rétropéritonéale ;

e) médulloblastomes, de très mauvais pronostic ;

f) tumeurs endocrines (thyroïde, surrénales).

Explorations

1. *Dépistage* :

a) la mutation germinale du gène *APC* est décelable dans 90 % des cas. Une fois identifiée, cette mutation est cherchée chez les apparentés au 1^{er} degré, avec une fiabilité de plus de 99 %, permettant de limiter la surveillance aux individus porteurs ;

b) l'atteinte rétinienne ne survient que si la mutation survient après l'exon 9 et avant le codon 1444, ce qui guide sa recherche en biologie moléculaire ;

c) après la puberté, rectosigmoïdoscopie annuelle chez les sujets à risque jusqu'à 40 ans.

2. *Diagnostiques* :

a) la rectoscopie et, en cas de positivité, la coloscopie avec biopsies de plusieurs polypes mettent en évidence la polypose adénomateuse, avec un cancer colorectal dans 40 % des cas symptomatiques ;

b) l'endoscopie gastro-duodénale lors du diagnostic ou de la surveillance permet de voir dans plus de 70 % des cas des polypes gastriques, glandulokystiques ou hyperplasiques le plus souvent, et des polypes adénomateux multiples duodénaux dans 50 à 90 % des cas, siégeant en particulier sur la papille et la région péri-ampullaire, territoires où ils peuvent dégénérer (intérêt de l'écho-endoscopie) ;

c) le transit du grêle et l'iléoscopie rétrograde après colectomie recherchent des polypes adénomateux et une hyperplasie folliculaire lymphoïde, essentiellement iléaux.

Traitement

1. Découverte d'une polypose : colo-proctectomie totale avec anastomose iléo-anale (voir Rectocolite hémorragique, p. 588).

2. En cas de colectomie totale antérieure avec anastomose iléo-rectale : soit compléter l'exérèse en faisant une anastomose iléo-anale, soit exercer une surveillance rectale très rigoureuse avec polypectomie(s) endoscopique(s). Chez ces patients, le sulindac (400 mg/j) diminue le taux de récurrence des polypes rectaux, mais ne diminue pas le nombre de cancers rectaux.

3. Dans tous les cas : recherche périodique de lésions gastro-duodénales avec échoendoscopie, en utilisant des mini-sondes et les biopsies (région ampullaire), et destruction endoscopique ou par ampullectomie ou duodéno pancréatectomie de celles-ci en cas d'adénome en dysplasie sévère ou transformé.

4. Tumeur desmoïde mésentérique : aucun traitement n'est efficace. La résection a pour conséquence un grêle très court nécessitant une assistance nutritionnelle à vie.

POLYPES ET POLYPOSES NON ADÉNOMATEUX

Syn : polypes et polyposes juvéniles et hamartomateuses (hamartome : malformation pseudo-tumorale par disposition anormale dans un tissu ou un organe, de cellules qui y existent normalement).

I. POLYPES JUVÉNILES

Ce sont des tumeurs inflammatoires ou pour d'autres des hamartomes (voir ci-dessus), donc bénins. Ils peuvent se manifester par des rectorragies, une proci-dence anale ou l'élimination spontanée de la tumeur. Ils sont le plus souvent latents.

II. POLYPOSE JUVÉNILE DIFFUSE

Très rare, fréquemment familiale. Les polypes, plus ou moins nombreux, peuvent aussi se localiser à l'intestin grêle et l'estomac. Malgré quelques cas d'intrication entre polypose juvénile et adénomes, le traitement est conservateur et repose sur l'exérèse endoscopique des tumeurs.

III. SYNDROME DE CRONKHITE-CANADA

Il associe une polypose généralisée gastro-intestinale de type hamartome, responsable d'une diarrhée avec syndrome de malabsorption et parfois d'une entéropathie exsudative, une pigmentation cutanée, une alopécie et une atrophie unguéale.

IV. SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Affection génétique à transmission autosomique dominante associant :

a) une *lentiginose péri-orificielle* de la face, parfois des régions péri-anales et génitales, des mains et des pieds ;

b) une polypose siégeant surtout dans l'intestin grêle, où elle peut former un véritable tapis, plus rarement l'estomac et le côlon. Ces polypes sont des hamartomes et leur dégénérescence est rare (adénome associé), sauf au niveau du côlon. Les signes abdominaux les plus

fréquents sont en rapport avec l'invagination d'un segment de tube digestif en amont des polypes.

V. POLYPES HYPERPLASIQUES

Lésions toujours bénignes, mais épidémiologiquement associées aux adénomes et aux cancers rectocoliques. Ils sont surtout observés chez les personnes âgées. De petite taille, ils sont asymptomatiques et découverts lors d'une rectoscopie ou une coloscopie faites dans un autre but.

MALADIE DE HIRSCHSPRUNG

Syn : mégacôlon congénital. Malformation congénitale familiale, atteignant surtout les garçons, définie par l'absence de cellules neuronales dans les plexus digestifs intrinsèques de Meissner et d'Auerbach. Son siège est recto-sigmoïdien dans 80 % des cas, mais elle peut s'étendre à tout le côlon gauche, voire jusqu'à la valvule de Bauhin et, dans des cas exceptionnels, à l'intestin grêle. À l'inverse, il existe des formes ultra-courtes. Dans tous les cas, elle se traduit par une disparition du réflexe recto-anal inhibiteur et une hypertonie permanente du muscle lisse anal et colorectal dans la zone d'aganglionose, réalisant une sténose fonctionnelle avec dilatation et hypertrophie de la musculature en amont. Trois gènes de susceptibilité ont été identifiés : le proto-oncogène *Ret*, son ligand GDNF et le récepteur bêta des endothélines.

Diagnostic

1. Occlusion fonctionnelle distale dès la naissance : élimination anormale du méconium, retardée, provoquée et insuffisante.

2. Ultérieurement, constipation sévère avec retard staturo-pondéral, diarrhées de rétention, sans jamais d'encoprésie ou d'incontinence stercorale.

3. Abdomen très météorisé, avec diastasis des muscles droits ; le côlon transverse dilaté est animé d'ondulations péristaltiques.

4. Chez le nouveau-né, l'épreuve à la sonde a une valeur diagnostique et thérapeutique : elle entraîne une débâcle de gaz, suivie de l'évacuation du méconium normal, parallèlement à l'affaissement de l'abdomen. Plus tardivement, des fécalomes anciens sont souvent incrustés dans le côlon distendu.

5. Certaines formes se compliquent de perforations cœcales ou de diarrhée incoercible avec colectasie et état de choc, constituant la complication la plus redoutable de la maladie de Hirschsprung : l'entérococolite aiguë nécrosante.

Explorations

1. Radiographies d'abdomen sans préparation : dilatation aérique du côlon, qui contraste avec le calibre normal du recto-sigmoïde non pneumatisé.

2. Enregistrement manométrique du canal ano-rectal : absence congénitale de réflexe recto-anal inhibiteur, caractéristique de la maladie de Hirschsprung.

3. Dans les cas difficiles (formes courtes d'aganglionie), la biopsie par aspiration de la muqueuse et de la sous-muqueuse du bas rectum montre l'absence de cellules ganglionnaires dans le plexus de Meissner et une très forte imprégnation des filets nerveux lors de l'étude histochimique de l'activité cholinestérasique.

4. Lavement opaque montre de bas en haut : la zone aganglionnaire sous forme d'un tube rigide, difficile à distendre (en règle le recto-sigmoïde) ; la zone intermédiaire qui s'élargit en entonnoir vers le haut ; le côlon normal qui est le siège d'une distension majeure, contractile chez le jeune enfant, asystolique plus tard. Cette opacification doit s'arrêter lorsqu'elle a atteint la zone dilatée sous peine de compléter brutalement la subobstruction chronique avec rétention prolongée de produit de contraste.

5. La biopsie chirurgicale du sphincter anal interne et de la musculature rectale sous-jacente pour étude histologique des plexus de Meissner et d'Auerbach n'est nécessaire que dans les cas douteux, correspondant aux formes ultra-basses d'aganglionie.

Traitement

1. Chirurgie indispensable : résection de la zone achalasique et rétablissement de la continuité digestive, par abaissement du côlon normalement innervé à la partie haute du canal anal. Les résultats sont satisfaisants, surtout lorsque le diagnostic précoce a empêché la rétrodilatation du côlon.

2. Chez le nouveau-né et le jeune nourrisson, une colostomie placée en zone intermédiaire permet d'attendre quelques mois pour effectuer l'intervention définitive, sans risque d'hyperpression dans le côlon sain d'amont. Le nursing (sonde rectale, lavements évacuateurs, suppositoires) peut, dans des conditions rigoureuses, éviter la colostomie.

MÉGARECTUM ET MÉGACOLON IDIOPATHIQUES

Diagnostic d'élimination, après exclusion de la maladie de Hirschprung et de nombreuses causes. Formes de passage avec la pseudo-obstruction intestinale idiopathique (voir p. 574).

Diagnostic

1. Mégarectum : se révèle dès l'enfance par une incontinence anale, une constipation et impaction fécale, des douleurs et une distension abdominales, une sensation d'exonération incomplète.

2. Mégacôlon : révélation chez l'adulte par des douleurs et une sensation de distension abdominale, une constipation.

Explorations

1. Lavement aux hydrosolubles, coloscopie.

2. Élimination d'une cause, notamment maladie de Hirschprung, pseudo-obstruction intestinale idiopathique (manométrie œsophagienne et du grêle).

Traitement

1. Laxatifs et/ou lavements au long cours.

2. Dans les formes rebelles : colectomie totale ou proctocolectomie totale avec anastomose iléo-anale, proctocolectomie segmentaire avec anastomose colorectale basse ou colo-anale avec réservoir colique dans les mégarectums ou les mégarectosigmoïdes. Résultats incertains.

PRURIT ANAL

Causes : oxyurose, candidose, infection microbienne cutanée, éventuellement favorisée par un diabète, eczéma péri-anal de cause allergique ou favorisé par un suintement hémorroïdaire. Rechercher un micro-abcès intracanalair. En fait souvent cryptogénétique, source de lésions de grattage surinfectées qui majorent le prurit.

Traitement

1. Spécifique chaque fois que possible.
2. Prurit idiopathique : rompre le cercle vicieux démangeaison/grattage/lésions cutanées/démangeaison. Rassurer le patient sur l'absence de cancer. Corticothérapie locale (voir Dermocorticoïdes, p. 123) efficace, en crème ou lotion plutôt que pommade. Une application quotidienne sur peau désinfectée et sèche.

HÉMORROÏDES

Touchent 25 à 40 % des adultes, mais se manifestent surtout par leurs complications.

I. HÉMORROÏDES EXTERNES

Diagnostic

Thrombose du plexus hémorroïdaire externe : douleur marginale intense, permanente ; évidente à l'inspection sous forme d'une tuméfaction marginale.

Traitement

1. Calmer la douleur par le froid, les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
2. Excision de l'hémorroïde thrombosée si la douleur persiste.

II. HÉMORROÏDES INTERNES

Développées à partir du plexus artério-veineux interne.

Diagnostic

Elles ont trois manifestations cliniques :

1. Hémorragie de sang artériolaire avec ou après la selle.
2. Prolapsus classé en quatre stades : en place, saillant dans l'anuscope ; spontanément réductible ; réductible au doigt ; non réductible.
3. Thrombose hémorroïdaire interne non extériorisée (anuscopie) ou extériorisée (prolapsus thrombosé), très douloureuse.

Traitement

1. Hémorroïdes internes hémorragiques ou prolabées à manifestations fonctionnelles peu fréquentes : hygiène locale et générale, régularisation du transit, topiques.
2. Hémorroïdes internes hémorragiques ou prolabées à manifestations fonctionnelles fréquentes et gênantes : traitements ambulatoires instrumentaux. Tous consistent en une anopexie : sclérose sous-muqueuse en zone sus-hémorroïdaire, mais sous-rectale, photo-coagulation à l'infrarouge, ligature élastique, cryothérapie sur ligature élastique, électrocoagulation monopolaire ou bipolaire (Bicap), sonde chauffante.

La ligature élastique semble la méthode la plus efficace à long terme.

3. Relèvent de la chirurgie (intervention de Milligan et Morgan, nombreuses variantes) : les thromboses hémorroïdaires internes, les prolapsus extériorisés non réductibles, les cas saignant souvent, les contre-indications et échecs des pexies. Le taux de récurrence est mal connu.

FISSURE ANALE

Dix à 15 % des motifs de consultation en proctologie. Intrication d'une ischémie anodermique, d'une hypertonie du sphincter interne et d'un traumatisme par constipation réflexe.

Diagnostic

1. La fissure jeune se traduit par une douleur anale en trois temps, la contracture sphinctérienne, l'ulcération en raquette de la commissure postérieure, rarement antérieure (femme).

2. Vieillesse, la fissure est à peine douloureuse et siège entre marisque « sentinelle » et papille hypertrophique, avec de fréquentes surinfections.

Traitement

1. Méthodes traditionnelles : injection sous-fissuraire de produit sclérosant, fissurectomie avec ou sans sphinctérotomie interne postérieure.

2. Sphinctérotomie chimique par alpha-bloquant ou dérivé nitré, ou sphinctérotomie latérale partielle (95 % de cicatrisation). L'injection sous-fissuraire de toxine botulique peut entraîner des accidents mortels.

ANITES PSEUDO-FISSURAIRES

Les signes fonctionnels et l'examen physique permettent toujours de différencier une fissure vraie d'un état pseudo-fissuraire.

1. *Eczéma fissuré et rhagades cutanées* : brûlures après la selle et prurit. À l'examen, sur un fond d'eczéma lichénifié, fissurations souvent multiples. Traitement : normaliser les selles ; toilette au coton et au Cold Cream, suivie de l'application locale d'éosine aqueuse à 2 % ; corticoïdes locaux sans excès.

2. *Fissurations vénériennes* : herpès, syphilis, maladie de Nicolas-Favre, chancre mou (voir chapitre Maladies infectieuses en 2^e partie de la PEM).

3. *Fissurations non vénériennes* : maladie de Crohn, tuberculose anale, cancer anal à forme fissuraire.

ABCÈS ET FISTULES DE L'ANUS

Suppurations aiguës, puis chroniques de l'anus dont le point de départ se situe sur la ligne des cryptes anales, au niveau d'une glande d'Hermann et Desfosses infectée. Il existe donc un orifice primaire (ou interne) situé au niveau d'une crypte, un trajet vers la peau ou l'ampoule rectale, et, en cas de fistulisation, un orifice secondaire (externe cutané ou interne rectal). Nombreuses variantes anatomiques classées selon les rapports entre trajet fistuleux et sphincter, parfois complexes en cas de récurrence ou d'interventions antérieures.

Diagnostic

1. Phase aiguë d'abcès : douleur vive, permanente, syndrome infectieux variable. Abcès visible ou non, si haut-situé. À la palpation : tension des tissus, diffusion de la suppuration, parfois petit écoulement de pus au déplissement de l'anus. Toucher rectal très doux : vérifier

l'absence d'autre lésion, chercher une extension intra-murale, tenter de repérer l'orifice primaire, rarement retrouvé à ce stade. L'endoscopie, quand elle est possible, recherche une lésion associée.

2. Phase chronique de fistule (d'emblée ou succédant à l'abcès) : orifice externe évident, parfois double ou plus, correspondant presque toujours à un seul orifice primaire. Chercher l'orifice primaire par le toucher rectal et l'anuscopie, en s'aidant au besoin de l'injection d'air par l'orifice externe.

Traitement

Toujours chirurgical, il obéit à deux impératifs : tarir la suppuration et éviter la récurrence en traitant l'orifice primaire ; respecter la continence. Il consiste en la mise à plat entre la cavité suppurée et la cryptite originelle.

1. À la phase d'abcès, opérer le plus vite possible. Antibiothérapie péri-opératoire : métronidazole (500 mg IV \times 2).

2. Au stade de fistule : selon les lésions, cure chirurgicale en un ou deux temps.

3. La gangrène du périnée sur terrain débilite impose un débridement large et une antibiothérapie active sur les anaérobies et une colostomie.

CANCER DE L'ANUS

Beaucoup plus rare que le cancer du rectum ; 2 à 4 fois plus fréquent chez la femme (âgée), mais incidence croissante (rôle des papillomavirus 16 et 18). Carcinomes épidermoïdes de la marge anale et des carcinomes spinocellulaires et basaloïdes (de même pronostic) du canal anal. Extension ganglionnaire inguinale ou pelvienne selon le siège sous- ou sus-pectinéal de la lésion. Métastases rares.

Diagnostic

Facile s'il est marginal. Intraanalaire, les signes sont banals et trompeurs : l'examen soigneux cherche une induration.

Traitement

L'établissement du stade clinique (classification TNM), aidé par les données de l'écho-endoscopie, conditionne les indications thérapeutiques :

1. Formes d'extension purement locale limitée (80 %) : association chimiothérapie et radiothérapie externe, complétée pour certains par une brachythérapie interstitielle. Ce traitement préserve la continence.

2. Dans les autres cas (20 %), radiothérapie et amputation abdomino-périnéale. Radiothérapie en cas d'adénopathies, précédée d'une excision non radicale en cas d'atteinte inguinale.

PAPILLOMATOSE ANALE

Syn : condylome acuminé, crêtes de coq. Due aux papillomavirus humains. Risque de dégénérescence, surtout pour les papillomavirus 16 et 18.

Diagnostic

Lésions de taille variable, punctiformes ou considérables en choux-fleurs, à localisation péri-anale mais aussi périnéale, vulvaire, balanopréputiale. Leur surface irrégulière et multilobée les distingue des

syphilides végétantes. Leur extension doit être soigneusement définie car le traitement ne sera définitivement curatif que si elles sont totalement extirpées.

Explorations

Anuscopie et rectosigmoïdoscopie trouvent des lésions additionnelles dans 75 % des cas.

Traitement

Applications locales de podophylle en l'absence d'atteinte du canal anal. Électrothérapie, diathermie, ou excision aux ciseaux. Récidives fréquentes.

TROUBLES DE LA STATIQUE RECTALE

Le prolapsus rectal, la rectocèle, le syndrome du périnée descendant et l'ulcère solitaire du rectum sont réunis par un substratum commun : la faiblesse des muscles périnéaux et une déficience des moyens de fixation du rectum. Les lésions périnéales d'origine obstétricale ou chirurgicale, l'anisme obligeant à des efforts de poussée répétés en sont la cause. L'incontinence fécale en est le terme.

Diagnostic

1. Évacuation fragmentée des selles, boule vaginale lors de la poussée (rectocèle) ; sensation d'évacuation incomplète, évacuation en deux temps (prolapsus interne du rectum) ; extériorisation à l'anus permanente ou lors des poussées et suintement anal (prolapsus total du rectum) ; syndrome rectal (ulcère solitaire du rectum) ; sensation de pesanteur ou douleur majorée par la station debout, gêne intravaginale, sensation de réplétion rectale (élytrocèle-entéroécèle-sigmoïdocèle, diséquant la paroi rectovaginale chez des femmes multipares).

2. Troubles associés : douleurs ano-rectales chroniques, incontinence fécale, troubles urologiques et gynécologiques résultant d'anomalies du plancher pelvien antérieur.

3. Examen en position accroupie, avec effort de poussée : prolapsus rectal total extériorisé.

4. Toucher rectal : longueur, tonicité spontanée sphinctérienne, force de la contraction volontaire du sphincter, ulcère de la face antérieure du rectum.

Explorations

1. Manométrie ano-rectale : recherche une cause de constipation terminale, anisme surtout.

2. Défécographie : quantifie la descente périnéale à la poussée, met en évidence un prolapsus interne et son type, juge du volume d'une rectocèle et de la rétention de matière opaque dans celle-ci après évacuation, décèle par opacification barytée simultanée de l'iléon et du sigmoïde une entéroécèle ou une sigmoïdocèle, un anisme (non-ouverture de l'angle anorectal).

3. En cas d'incontinence, électromyographie du sphincter externe, vitesse de conduction du nerf honteux.

Traitement

1. Mucilage, biofeedback et rééducation musculaire sont généralement suffisants pour supprimer les symptômes secondaires à un prolapsus interne, un prolapsus muqueux, une rectocèle, un ulcère solitaire du rectum et pour guérir une incontinence fécale liée à un fécalome (assurer la vacuité rectale). Intérêt de l'hormonothérapie chez la femme ménopausée.

2. Traitement chirurgical : modalités décidées après avis multidisciplinaire.

INCONTINENCE ANALE

Défécation involontaire. Elle est due à une activité motrice rectale anormale (système capacitif) ou à une modification anatomique ou fonctionnelle du sphincter anal (système résistif). Prévalence de 11 % après 45 ans ; augmente avec l'âge. Atteint particulièrement les femmes et le sujet âgé, en institution (impaction fécale).

Diagnostic

1. Clinique, pas toujours facile car facilement caché : au toucher rectal, l'hypotonie du sphincter anal est corrélée à la gravité objective de l'incontinence.

2. Examen de la marge anale : cicatrice fibreuse, déviation latérale de l'anus, béance anale, prolapsus rectal extériorisé (poussée), ballonnisation périanale, sensibilité périanale émoussée (nerf honteux interne).

3. Le toucher rectal apprécie le tonus de repos du sphincter anal et sa contraction volontaire, l'état du plancher pelvien (sangle du puborectal), la présence de matières abondantes, parfois d'un fécalome dans le rectum.

Explorations

1. Radiographie d'abdomen sans préparation (stase stercorale).

2. Manométrie anorectale : précise la sensibilité rectale.

3. Défécographie.

Traitement

1. Impaction fécale : évacuation du fécalome, régularisation du transit ; stimulant de l'exonération et au besoin lavement de 500 ml d'eau le 3^e jour, laxatif osmotique au long cours. Lorsque la constipation est secondaire à un état neurologique chronique, la prescription de laxatifs stimulants est licite. Les soins infirmiers sont essentiels.

2. Perturbations motrices et sensitives anorectales : biofeedback, musculation anale par électrostimulation, puis volontaire. Nécessité d'un programme de maintenance prolongé.

3. Prolapsus rectal complet : rectopexie avec résection colique segmentaire très souvent efficace, sphinctérorraphie si perte de substance.

4. Autres méthodes : gracilopexie (interposition dans la cloison rectovaginale d'un lambeau issu de la d'un muscle), sphincter anal artificiel, stimulation électrique des nerfs sacrés (S3) par stimulateur implantable. Les indications tiennent compte de l'état de la commande et du sphincter et relèvent d'une approche multidisciplinaire associant médecins, physiologistes et chirurgiens.

5. Colostomie définitive avec irrigation colique, en derniers recours.

DOULEURS ANO-PÉRINÉALES CHRONIQUES ESSENTIELLES

Cinq pour cent environ des consultants de proctologie, prédominance féminine. Leur diagnostic repose sur les caractères de la douleur et la négativité – ou la banalité – de l'examen clinique et proctologique qui dépiste les formes secondaires. Trois syndromes sont individualisés, sachant la fréquence des formes intermédiaires ou de classement difficile.

I. PROCTALGIE FUGACE

Spasme paroxystique du sphincter interne de l'anus et de la musculature recto-sigmoïdienne. Adulte jeune, 2 fois sur 3 chez la femme, atteint souvent d'un syndrome de l'intestin irritable et/ou de troubles de la personnalité.

Diagnostic

Caractères de la douleur très évocateurs : début brutal, souvent nocturne ou déclenchées par un stress, la défécation, un rapport sexuel ; siège sus-anal, profond, avec irradiations rares et variables ; intensité forte, à type de crampes, angoissantes ; durée brève, de quelques secondes à quelques minutes ; reproduction capricieuse, en général espacée (5 ou 6 fois par an en moyenne, souvent en salves).

Traitement

1. De la crise (si sa durée le justifie) : salbutamol en aérosol, trinitrine sublinguale, bain de siège froid, toucher rectal, suppositoires.
2. Du terrain : voir Syndrome de l'intestin irritable, p. 599.

II. SYNDROME DU RELEVEUR

Douleurs rattachées au spasme du releveur de l'anus, survenant surtout chez la femme d'âge moyen. Facteurs favorisants : station assise prolongée habituelle (travail, télévision) antécédent de chirurgie pelvienne, lésion coccygienne ou péri-coccygienne d'origine traumatique ou obstétricale (on parle alors de coccygodynies).

Diagnostic

1. Douleur de siège anal ou rectal, souvent à gauche, modérée, très imprécise (pesanteur, brûlures, boule, corps étranger), plus souvent intermittente que permanente, diurne et nettement exacerbée par la station assise prolongée, calmée par la marche et le décubitus ; irradiations variables ; constipation associée.
2. Le doigt intra-rectal entraîne une douleur à la pression et à la mobilisation du coccyx (surtout en cas de coccygodynies) ou en comprimant latéralement le releveur hypertonique, plus souvent à gauche.

Explorations

Une IRM de l'axe lombo-sacré doit être systématiquement pratiquée pour exclure une affection osseuse ou neurologique.

Traitement

1. Prescriptions posturales et bain chaud de 20 minutes au coucher ; antalgiques et myorelaxants.
2. Traitements physiques : la stimulation électrogalvanique par sonde intrarectale est le plus efficace, dépassant souvent initialement 80 % de succès, mais échappement secondaire habituel.
3. Antidépresseurs tricycliques, psychothérapie, blocs sacrés.

III. ALGIES ANO-RECTALES CHRONIQUES ESSENTIELLES

Nette prédominance féminine.

Diagnostic

1. Caractères de la douleur remarquables par leur imprécision, leur variabilité d'une malade à l'autre et chez le même malade : superficielle ou profonde, irradiations multiples, continue ou au contraire intermittente, et dans ce cas influencée par de multiples facteurs.

2. Exclure une lésion organique : trouble de la statique rectale ou affection neurologique (syndrome du canal d'Alcock, atteintes radiculopexiques, atteinte médullaire).

Explorations

Défécographie, explorations neurophysiologiques du périnée, radiographies osseuses du petit bassin, IRM pelvienne et du cône terminal.

Traitement

Éviter tout geste proctologique inutile. Mêmes principes que le traitement des douleurs abdominales chroniques idiopathiques.

« GAY BOWEL SYNDROME »

Ensemble des infections ano-rectales et intestinales liées aux pratiques homosexuelles masculines avec ou sans syndrome d'immunodéficience acquise. Favorisé par la multiplicité des partenaires sexuels, les rapports génito-rectaux, génito-buccaux et linguo-anaux et la fragilité de la muqueuse rectale.

Diagnostic

1. Symptômes abdominaux : chercher une lambliaze, une cryptosporidiose, une microsporidiose.

2. Symptomatologie ano-rectale : l'anuscopie oriente les recherches.

Explorations

1. L'anuscopie retrouve des lésions évocatrices :

a) infection par *Chlamydia* : la lymphogranulomatose vénérienne est généralement responsable d'un syndrome recto-colique sévère ;

b) infection par virus Herpes hominis : la rectite liée au virus herpétique est généralement caractéristique, puisqu'elle associe au syndrome rectal des lésions péri-anales évocatrices et des signes neurologiques témoignant de la radiculite sacrée (paresthésies) ;

c) autres rectites : *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* (voir Syphilis, p. 1089).

2. Si l'anuscopie trouve des lésions rectales non spécifiques, pratiquer une sigmoïdoscopie ou mieux une coloscopie, afin de distinguer les rectites des rectocolites. Les principales causes de rectocolites sont les infections bactériennes (*Shigella* sp, *Campylobacter* sp et *Campylobacter-like organism* ou CLO) et parasitaires (*Entamoeba histolytica*). Le portage asymptomatique d'*E. histolytica* est fréquent dans cette population.

THROMBOSE ARTÉRIELLE MÉSENTÉRIQUE AIGÜE

Facteurs étiologiques dominés par l'athérome : la sténose est généralement ostiale, mais le lit d'aval peut être atteint. Autres facteurs favorisants : anévrisme, dissection aortique, vasculite des gros troncs (maladie de Takayasu), amylose,

radiothérapie, traumatisme, chirurgie viscérale, déshydratation, phéochromocytome, carcinoïde iléal, contraceptifs oraux, hyperplasie fibromusculaire. Le pronostic est dans l'ensemble très mauvais, compte tenu d'un diagnostic souvent tardif et du terrain.

Diagnostic

Basé sur :

1. Les signes traduisant une évolution rapide des lésions dont seul le stade initial est réversible :

a) premières heures : douleur sévère, à type de coliques, initialement péri-ombilicale, profonde, pauvreté de l'examen, avec conservation et parfois augmentation des bruits hydro-aériques (diarrhée rare), cyanose, agitation ;

b) après 4 à 8 heures : douleur continue et mal localisée, légère sensibilité et/ou distension abdominales parfois, nette diminution ou disparition du péristaltisme, hyperleucocytose parfois ;

c) 8 à 10 heures plus tard, les signes d'infarctissement apparaissent : sang par la sonde gastrique ou hématochésie, distension, sensibilité à la décompression de l'abdomen, absence de péristaltisme, signes généraux sévères (tachycardie, hypotension, fièvre, hémococoncentration, hyperleucocytose) ;

d) en 12 à 24 heures, apparaissent des signes de péritonite.

2. Des antécédents d'angor abdominal ou d'accidents ischémiques extra-abdominaux.

3. Des signes de maladie athéromateuse diffuse.

Explorations

1. Abdomen sans préparation : grisaille plus ou moins étendue.

2. Tomodensitométrie ou IRM abdominale : peut déceler les lésions pariétales du grêle et parfois du lit artériel.

3. Une aortographie de profil par voie fémorale n'est justifiée que dans les premières heures pour confirmer le diagnostic ou suggérer une ischémie non occlusive. Elle ne doit en aucun cas retarder l'intervention chirurgicale.

Traitement

1. Médical : aspiration nasogastrique, apports hydroélectrolytiques et au besoin de macromolécules, antibiothérapie (amoxicilline-acide clavulanique et métronidazole). En cas de choc persistant, l'emploi des vasopresseurs (dopamine) doit être prudent. Héparinothérapie débutée 48 heures après éventuelle reconstruction artérielle.

2. Chirurgical : la viabilité intestinale est souvent difficile à déterminer malgré toutes les méthodes proposées. Une seconde laparotomie, 12 à 36 heures plus tard, est souvent nécessaire, décidée lors de la première intervention :

a) grêle non viable : résection chirurgicale économe ;

b) grêle resté viable : revascularisation de l'artère mésentérique supérieure.

EMBOLE DE L'ARTÈRE MÉSÉNTÉRIQUE SUPÉRIEURE

Principales causes : voir Embolies artérielles, p. 501. Vaisseau généralement antérieurement sain. Le traitement anticoagulant au long cours a réduit la fréquence des embolies par fibrillation auriculaire. Le pronostic est plus favorable que dans la thrombose en raison d'un diagnostic plus précoce et d'un terrain en règle meilleur.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'occlusion brutale, avec les mêmes symptômes qu'en cas de thrombose (voir ci-dessus).
2. La connaissance ou la reconnaissance d'un facteur étiologique.
3. Des antécédents d'embolies artérielles antérieures.
4. Des signes d'embolie artérielle dans d'autres territoires.

Explorations

Angiographie sélective, pratiquée que si elle est possible en urgence et si elle ne retarde pas le traitement : arrêt brutal en cupule sur l'artère mésentérique supérieure et normalité des autres troncs.

Traitement

1. Réanimation et éventuellement traitement de la cause.
2. En cas d'angiographie, certains prônent la perfusion intramésentérique de vasodilatateurs (papavérine). Héparinothérapie débutée 48 heures après l'embolectomie.
3. L'intervention consiste à retirer le caillot, qui est en général proximal, et à réséquer au besoin l'intestin non viable. La difficulté de sa délimitation impose généralement une réintervention 12 à 36 heures après, décidée lors de la première intervention.

ISCHÉMIE AIGÜE ENTÉRO-MÉSÉNTÉRIQUE NON OCCLUSIVE

En cas de bas débit cardiaque d'origine cardiaque ou hypovolémique, la redistribution du flux sanguin favorise le cerveau et les autres organes vitaux aux dépens des viscères digestifs. L'emploi de vasoconstricteurs, de diurétiques et peut-être de digitaline aggrave cette situation hémodynamique. La distribution des lésions est souvent en plaques irrégulières et ne suit pas nécessairement la systématisation artérielle. Principales causes : déshydratation, état de choc, insuffisance cardiaque, tamponnade, court-circuit cardiopulmonaire, dialyse, etc. Le pronostic est dans l'ensemble très péjoratif en raison du terrain et du diagnostic tardif.

Diagnostic

1. Symptômes variables : patents, semblables à ceux d'une occlusion artérielle mésentérique aiguë ou atténués (douleur abdominale pas nécessairement intense, mais inhabituelle, ou aggravation de l'état hémodynamique).
2. Le contexte hémodynamique.

Explorations

L'angiographie exclut une ischémie occlusive et peut montrer, dans 50 % des cas, des signes évocateurs.

Traitement

1. Restaurer une hémodynamique convenable, en se méfiant des vasoconstricteurs.

2. Indication opératoire très difficile en raison du terrain. Elle est légitimée par des signes d'infarctus entéro-mésentérique installé ou d'une péritonite, dès que l'état du malade le permet. En leur absence, l'angiographie permet la perfusion intramésentérique de vasodilatateurs (papavérine 30-90 mg/h) dont l'efficacité n'a cependant pas fait l'objet d'un essai contrôlé. Une laparotomie ne sera pratiquée qu'en cas d'aggravation des signes abdominaux.

THROMBOSE DE LA VEINE MÉSENTÉRIQUE SUPÉRIEURE

Facteurs favorisants : contraception, grossesse, thrombophilie constitutionnelle, syndrome des antiphospholipides, hyperhomocystéinémie, syndrome myéloprolifératif, traumatisme abdominal, sclérose de varices œsophagiennes, splénectomie, drépanocytose, pyléphlébite (appendicite, diverticulite aiguës), maladies inflammatoires intestinales chroniques, hypertension portale, affection maligne intra-abdominale, pancréatite aiguë et chronique. La thrombose peut s'étendre au système porte et aux veines sus-hépatiques. La mortalité (supérieure à 20 %), en diminution, est dépendante de la cause et du terrain.

Diagnostic

Symptômes variables :

1. Parfois patents, évoquant une occlusion artérielle mésentérique.
2. Progressifs : endolorissement abdominal, nausées et vomissements, troubles du transit, hématurie, mélaena, hématochézie, fièvre.
3. Ascite souvent minime.

Explorations

1. Hémococoncentration et hyperleucocytose, hyperlactacidémie.
2. Ponction d'ascite sous échographie : ascite hémorragique.
3. Abdomen sans préparation et transit du grêle : dilatation, irrégularité et épaississement des anses grêles.
4. Écho-Doppler, tomодensitométrie, surtout angio-IRM : montrent des lésions pariétales du grêle et l'obstruction de la veine mésentérique supérieure.
5. Artériographie mésentérique supérieure : confirme au besoin le diagnostic.

Traitement

1. En l'absence de signes péritonéaux, surveillance sous héparine, puis antivitamine K. La thrombolyse systémique peut être bénéfique.

2. L'intervention chirurgicale s'impose en cas de signes péritonéaux : résection des anses intestinales non viables ; thrombectomie exceptionnellement. Héparinothérapie post-opératoire relayée par une antivitamine K, sauf contre-indication. Les récidives sont fréquentes et une réintervention rapide doit être pratiquée au moindre doute.

INSUFFISANCE ARTÉRIELLE MÉSENTÉRIQUE CHRONIQUE

Syndrome rare, mais de diagnostic crucial. Lié à la conjonction d'une sténose serrée ou d'une obstruction ostiale de l'artère mésentérique supérieure, et d'une suppléance insuffisante par les deux autres troncs à destinée digestive et les artères hypogastriques. Risque majeur d'ischémie aiguë à l'occasion d'une chirurgie aorto-iliaque ou recto-sigmoïdienne interrompant brutalement une circulation collatérale de suppléance : 9,5 fois sur 10, il s'agit alors en fait d'une colite ischémique. Un bilan vasculaire digestif est conseillé avant ce type de chirurgie.

Diagnostic

1. Angor abdominal, parfois typique, souvent atypique ou dégradé. Bien souvent, l'enquête s'oriente vers des affections plus fréquentes et c'est sa négativité qui fait envisager in fine l'angor abdominal.

2. Parfois des nausées et/ou des vomissements, une diarrhée chronique ou, à l'inverse, une constipation.

3. Amaigrissement fréquent par réduction des ingesta plus que par malabsorption inconstante, modérée et exceptionnellement révélatrice.

4. Souffle épigastrique, fréquent mais peu spécifique.

5. Terrain athéromateux.

Explorations

1. Écho-Doppler pulsé en mode duplex à jeun, sensible et spécifique pour le diagnostic des lésions sténosantes de l'artère mésentérique supérieure.

2. Scanner hélicoïdal : s'il montre des lésions athéromateuses ostiales ou para-ostiales des vaisseaux splanchniques, il conduit à l'artériographie ; négatif, il élimine le diagnostic.

3. L'IRM dynamique (séquences ciné) avec renforcement par gadolinium est un mode d'exploration prometteur.

4. Aortographie sélective du tronc cœliaque et des artères mésentériques : confirme la sténose, en règle ostiale, précise le lit d'aval et la circulation collatérale. Celle-ci a eu généralement le temps de se développer, notamment par l'arcade de Riouan.

Traitement

1. Angioplastie transcutanée : une dilatation par ballonnet se discute devant toute sténose ponctuelle, voire une thrombose localisée. La pose d'une prothèse expansible (stent) en a amélioré les résultats.

2. Pontage aorto-mésentérique veineux ou par prothèse.

3. Endartériectomie : elle est bien adaptée à la désobstruction dans le même temps de plusieurs artères digestives et éventuellement sur l'artère rénale droite. Elle expose à un risque de dissection d'aval.

4. Équilibration nutritionnelle préopératoire, au besoin par nutrition parentérale totale.

COLITE ISCHÉMIQUE

Forme la plus courante de l'ischémie digestive et une des plus fréquentes affections coliques des personnes âgées. Les lésions siègent préférentiellement sur l'angle gauche et la charnière rectosigmoïdienne, rarement sur le rectum ; elles peuvent toucher le côlon droit isolément ou en association avec le côlon gauche.

Elles prédominent sur la muqueuse et sont rarement transmursales. Principales causes :

1. Occlusion vasculaire : thrombose, athérome, embolie de l'artère mésentérique inférieure, dissection aortique, traumatisme abdominal, thrombose veineuse mésentérique.
2. Causes iatrogènes : chirurgie de l'aorte abdominale, chirurgie digestive, surtout rectale, circulation extracorporelle, radiothérapie, angiographie abdominale, coronarographie, migration de matériel d'embolisation.
3. Vascularites et autres angiopathies systémiques (voir p. 1008).
4. Causes hématologiques : thrombophilies constitutionnelles, polyglobulie primitive, déranocytose, microangiopathie thrombotique.
5. Distension colique prolongée : syndrome d'Ogilvie, sténose colique incomplète.
6. Souvent pas de cause retrouvée.

Diagnostic

1. Symptômes cliniques initiaux très variables, pas toujours parallèles aux lésions anatomiques : douleurs abdominales d'installation rapide, presque constantes, diarrhée aiguë, sanglante ou non, hématochésie, parfois mineure et isolée, fièvre, météorisme, douleur et défense pariétale localisées.
2. Forme gangréneuse transmurale : elle mène rapidement à la perforation.

Explorations

1. La coloscopie est un examen performant, à condition d'être précoce. Elle montre les lésions muqueuses, d'évolution très rapide.
2. Le scanner hélicoïdal, non invasif, donne des renseignements précis sur toute l'épaisseur de la paroi colique ; il est devenu l'examen de première intention.
3. Un lavement aux hydrosolubles peut être pratiqué si les examens précédents ne sont pas possibles en urgence. Il montre des altérations pariétales suspendues, typiquement en empreinte de pouce.
4. L'examen microbiologique et parasitologique des selles permet d'écarter une colite aiguë infectieuse et une amibiase.
5. L'artériographie n'est pas indiquée en dehors des colites droites.

Traitement

1. *Forme non transmurale* : équilibration hémodynamique et hydroélectrolytique ; intérêt incertain des antibiotiques (amoxicilline-acide clavulanique, métronidazole) et d'une mise au repos du côlon.
 - a) Les lésions superficielles sont réversibles, en général en 2 semaines, parfois en 1 à 6 mois (colite ulcéreuse segmentaire transitoire).
 - b) Les lésions plus profondes évoluent vers une colite ulcéreuse segmentaire chronique ou une sténose cicatricielle.
 - c) Des récidives sont observées dans 10 à 15 % des cas.
 - d) L'extension de la gangrène, un état infectieux persistant et la poursuite d'une diarrhée et de rectorragies au-delà de 10-14 jours justifient l'intervention chirurgicale.
 - e) Plus tard, une colite segmentaire chronique avec fièvre récurrente ou une sténose colique serrée conduisent aussi à la résection colique segmentaire.
2. *Formes gangréneuses transmursales* : colectomie d'urgence et antibiothérapie massive. Le pronostic dépend de la précocité de l'intervention.

TUBERCULOSE PÉRITONÉALE

En recrudescence, surtout dans les milieux socio-économiques défavorisés, immigrés surtout, chez les immunodéprimés, les dialysés rénaux. Représente 25 à 70 % des localisations digestives de la tuberculose. Tuberculose extra-péritonéale associée (pleuro-pulmonaire, péricardique, génitale) rare actuellement.

Diagnostic

1. Altération de l'état général, douleurs abdominales, fièvre modérée, troubles digestifs variés, ascite fréquente mais inconstante. Parfois syndrome sub-occlusif et « gâteaux » péritonéaux (forme fibro-adhésive).

2. Recherche systématique devant une ascite cirrhotique.

Explorations

1. Test tuberculinique (IDR à la tuberculine, Quantiféron) d'intérêt incertain.

2. Tomodensitométrie : adénopathies, épaissement péritonéal et ascite.

3. Liquide d'ascite : exsudat (protéines > 25 g/l), lymphocytaire (> 150/µl, neutrophiles rares ou absents).

4. Le bacille de Koch est décelé rarement à l'examen direct, par la culture dans 20 % des cas, davantage en PCR. L'augmentation dans le liquide d'ascite de l'adénosine désaminase et/ou de l'interféron gamma a une grande fiabilité diagnostique.

5. La laparoscopie avec biopsies est l'examen essentiel, montrant des granulations péritonéales blanchâtres, de 1 à 3 mm de diamètre, dans plus de 95 % des cas. Les biopsies per-laparoscopiques permettent d'affirmer le diagnostic de tuberculose sur la présence des granulomes tuberculoïdes avec ou sans nécrose caséeuse, et d'éliminer une carcinose péritonéale.

Traitement

Voir Traitement de la tuberculose, p. 516.

CARCINOSE PÉRITONÉALE

Affection la plus fréquente du péritoine. Le cancer primitif est généralement un adénocarcinome (75 %) dont le siège est par ordre de fréquence décroissante : pancréatique, ovarien, colorectal et gastrique, puis œsophagien, utérin, mammaire. Le pronostic est catastrophique, avec une médiane de survie de l'ordre de 20 semaines, à l'exception des tumeurs ovariennes et du sein.

Diagnostic

1. Ascite, plus rarement, douleurs abdominales, amaigrissement, nausées, vomissements, épisodes subocclusifs.

2. Perception de masses abdominales ou de nodules au toucher rectal.

3. Mise en évidence de nodules péritonéaux au cours d'explorations morphologiques (tomodensitométrie, écho-endoscopie) dans le suivi ou dans le bilan pré-thérapeutique d'un cancer connu. Les carcinoses débutantes échappent à ces examens.

4. Découverte fortuite d'une carcinose minime ou modérée lors d'une intervention chirurgicale.

5. Si le cancer primitif n'est ni connu, ni décelé cliniquement, le chercher en adoptant une démarche probabiliste. Les caractères des cellules tumorales sont également un élément d'orientation.

Explorations

1. Étude biochimique et cytologique du liquide d'ascite : exsudat plus ou moins hémorragique, cellules carcinomateuses dans 50 à 80 % des cas.
2. Ponction à l'aiguille fine (cytologie et microbiopsie).
3. Laparoscopie avec biopsies, après évacuation de l'ascite, en cas de négativité des examens ci-dessus. Inutile dans les formes évoluées, elle comporte un risque de dissémination aux stades précoces.
4. Laparotomie en cas de contre-indication à la laparoscopie et d'échec de toutes les méthodes précédentes.

Traitement

1. Chirurgie : exérèse de tous les nodules tumoraux, au besoin en sacrifiant des segments du tube digestif (côlon, segments de grêle). Elle n'a de sens que si elle semble macroscopiquement complète, que le cancer primitif a pu être enlevé et qu'elle peut être suivie d'un traitement complémentaire.
2. Chimiothérapie systémique à visée palliative et adaptée à la tumeur primitive. Une stérilisation définitive n'a été obtenue que pour les tumeurs ovariennes.
3. Chimiothérapie intrapéritonéale en post-opératoire immédiat.
4. Chimiohyperthermie intrapéritonéale : après chirurgie d'exérèse macroscopiquement complète, elle augmente la pénétration intracellulaire des médicaments, diminue les pressions tissulaires et ajoute son propre effet de cytotoxicité. La difficulté est d'obtenir une bonne homogénéité thermique (43 °C).

PSEUDO-MYXOME PÉRITONÉAL

Syn : maladie gélatineuse du péritoine. Cystadénome appendiculaire de grade I, du moins à son début, donnant une ascite mucineuse, dont les cellules tumorales exfoliées ne s'attachent pas et suivent une distribution intrapéritonéale précise qui suit la physiologie du péritoine : grand épiploon, coupes diaphragmatiques et pelvis. Il est à distinguer des adénocarcinomes mucineux du côlorectum, de l'appendice, de l'estomac, du pancréas, de pronostic bien plus sombre.

Diagnostic

1. Ascite ou augmentation de volume de l'abdomen ; fausse(s) tumeur(s) ovarienne(s) ; gonflement d'un sac herniaire, bombement du cul-de-sac de Douglas ; tableau d'appendicite aiguë ; stérilité féminine.
2. Découverte fortuite d'imagerie.

Exploration

Le scanner montre des zones hypodenses et homogènes dans les zones d'extension du pseudo-myxome.

Traitement

Toilette péritonéale. Les réinterventions itératives donnent une survie médiane de 2 ans. L'adjonction d'une chimiothérapie systémique ou régionale améliore ces résultats (75 % de survie à 5 ans).

MÉSOTHÉLIOME PÉRITONÉAL

Tumeur primitive du péritoine, de mauvais pronostic. Rôle d'une exposition à l'amiante (voir tableaux 30D du régime général et 47D du régime agricole et voir p. 1540). Beaucoup plus rare que les métastases péritonéales. Le quart des mésothéliomes diagnostiqués (incidence croissante).

Diagnostic

1. Dyspepsie, douleurs abdominales, troubles du transit, puis altération de l'état général, fièvre, masse abdominale, ascite.
2. Contact professionnel avec l'amiante (délai en général long).

Explorations

Les biopsies par ponction écho- ou scanno-guidée, per-laparoscopique ou chirurgicale permettent le diagnostic.

Traitement

Inefficace. Seul un diagnostic précoce permet de tenter une exérèse complète suivie de chimiothérapie-hyperthermie intra-abdominale (voir Carcinose péritonéale ci-dessus).

Tsunami

Tsunami

Maladies du foie, des voies biliaires et du pancréas

par S. Erlinger

GRANDS SYNDROMES DES MALADIES DU FOIE

I. CHOLESTASE

C'est l'ensemble des manifestations liées à un trouble de l'excrétion des substances éliminées dans la bile et à leur accumulation dans le sang. Ces substances sont principalement :

a) la *bilirubine*. Normalement, on trouve dans le sang moins de $17 \mu\text{mol/l}$ de bilirubine non conjuguée (indirecte) et moins de $6 \mu\text{mol/l}$ de bilirubine conjuguée (directe). La cholestase se traduit par un reflux dans le sang de bilirubine conjuguée dont la concentration augmente (plus de $25 \mu\text{mol/l}$: sub-ictère ; plus de $50 \mu\text{mol/l}$: ictère). En même temps, la bilirubine (ou ses métabolites) disparaît des selles (selles décolorées) et apparaît dans les urines (bilirubinurie et coloration foncée des urines) ;

b) les *acides biliaires*. L'augmentation de la concentration des acides biliaires dans le sang et les tissus est responsable du prurit. Sa diminution dans la bile et l'intestin cause une malabsorption des graisses (stéatorrhée) et des vitamines liposolubles (A, D, K) ;

c) les *phosphatases alcalines*. Leur activité sérique augmente du fait d'une augmentation de leur production hépatique et d'une diminution de leur élimination biliaire. L'élévation du taux de la 5'-nucléotidase a la même signification, mais est plus spécifique ;

d) le *cholestérol* est synthétisé en partie par le foie. En cas de cholestase, la concentration du cholestérol total (et du cholestérol estérifié) augmente du fait d'une diminution de l'élimination biliaire et d'une augmentation de la production par le foie.

Principales causes

1. *Intra-hépatique* : due à un trouble du fonctionnement de l'hépatocyte (hépatite virales ou médicamenteuses cholestatiques, cholestase récurrente bénigne, cholestase de la grossesse, cholestases intra-hépatiques familiales progressives, syndrome d'Alagille) ou une obstruction des voies biliaires intra-hépatiques (cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante, cancer).

2. *Extra-hépatique* : due à une obstruction des voies biliaires extra-hépatiques (calcul du cholédoque, cancer de la tête du pancréas, cancer des voies biliaires, pancréatite).

II. INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE

Diminution de l'activité des cellules hépatiques. Elle peut être aiguë et transitoire ou chronique. L'insuffisance hépatocellulaire aiguë peut revêtir une forme grave au cours des hépatites fulminantes, définies par un facteur V inférieur à 50 % de la normale.

Principales causes

Maladies du foie aiguës (hépatites virales ou toxiques) ou chroniques (cirrhose, syndrome de Budd-Chiari).

Signes cliniques

1. L'*encéphalopathie* comprend trois stades : astérisis (stade I), encore appelé *flapping tremor*, qui consiste en des mouvements de flexion-extension du poignet et des doigts, apparaissant lorsque ceux-ci sont en extension, et dus à une brève diminution du tonus musculaire, confusion mentale (stade II) et coma (stade III).

2. Le *fœtor hepaticus*, odeur douceâtre de l'haleine, due à des substances volatiles d'origine intestinale.

3. L'*ictère*, à bilirubine conjuguée, dû à un trouble de l'excrétion de la bilirubine.

4. Des *manifestations cutanées* : angiomes stellaires, hippocratisme digital, érythème palmaire, cyanose, ongles blancs. Elles apparaissent en cas d'insuffisance hépatocellulaire chronique.

Signes biologiques

1. Diminution de la concentration de l'*albumine* du sérum.

2. Diminution de la concentration des éléments du *complexe prothrombique* synthétisés par le foie (prothrombine, pro-acclérine ou facteur V, proconvertine), non corrigée par la vitamine K.

3. Diminution de la concentration du cholestérol.

4. Augmentation de l'*ammoniémie*, non corrélée à la gravité.

5. Parfois hypoglycémie.

III. HYPERTENSION PORTALE

Elle résulte de l'augmentation de la pression dans le système porte. La mesure de la pression dans le système porte peut se faire par cathétérisme sus-hépatique (pression sus-hépatique bloquée ou pression sinusoidale), par ponction transcutanée d'une branche portale ou lors d'une intervention chirurgicale.

Principales causes

1. Les *blocs supra-hépatiques* : thrombose des veines sus-hépatiques ou syndrome de Budd-Chiari, maladie veino-occlusive.

2. Les *blocs intra-hépatiques* : sinusoidaux (essentiellement les cirrhoses, 90 % des cas) ou pré-sinusoidaux (schistosomiase, fibrose hépatique congénitale, sclérose hépato-portale ou hypertension portale essentielle, hyperplasie nodulaire régénérative).

3. Les *blocs infra-hépatiques* : malformations, compressions ou thromboses de la veine porte.

Signes cliniques et biologiques

1. La *circulation collatérale* sous-cutanée abdominale sus-ombilicale.

2. Les *varices œsophagiennes* ou *gastriques*, dont la rupture est responsable d'hémorragies digestives.

3. L'*ascite* due à la fois à l'hypertension portale et à une rétention hydrosodée (elle-même conséquence de l'insuffisance hépatocellulaire).

4. La *splénomégalie*, qui peut s'accompagner d'un syndrome d'hyper-splénisme (anémie, neutropénie, surtout thrombopénie).

COMMENT RECONNAÎTRE LA CAUSE D'UN ICTÈRE ?

I. ICTÈRE À BILIRUBINE NON CONJUGUÉE

1. Le plus souvent, *ictère hémolytique* (anémie et/ou augmentation des réticulocytes, haptoglobulinémie effondrée).

2. En l'absence d'hémolyse, penser avant tout à la *maladie de Gilbert* (voir p. 650).

II. ICTÈRE À BILIRUBINE CONJUGUÉE

L'*enquête étiologique* d'un ictère cholestatique doit être faite rapidement ; après l'examen clinique et les tests hépatiques, il faut avoir recours rapidement à une échotomographie.

1. Si les voies biliaires sont dilatées ou s'il existe une forte suspicion d'ictère par obstruction, il faut effectuer une exploration des voies biliaires en commençant par une cholangio-IRM (voir p. 1664). Envisager ensuite une écho-endoscopie bilio-pancréatique (voir p. 1665) ou une cholangiographie rétrograde (voir p. 1664) ou une cholangiographie transhépatique (voir p. 1664). Au début d'un ictère par obstruction (notamment par calcul du cholédoque), savoir que l'échotomographie peut montrer des voies biliaires non dilatées.

2. Si les voies biliaires ne sont pas dilatées, envisager une biopsie du foie.

Ictère associé à d'autres manifestations hépatiques ou extra-hépatiques

1. Hypertension portale : penser à une *cirrhose* commune, alcoolique, virale ou auto-immune (souvent ictère à bilirubine mixte), mais aussi à une cirrhose biliaire primitive, une cholangite sclérosante primitive.

2. Encéphalopathie (et d'autres signes d'insuffisance cellulaire) : penser à une *cirrhose*, une *hépatite aiguë fulminante*.

3. Ascite : penser à une *cirrhose* ou à un *cancer*.

4. Insuffisance rénale : penser à une *leptospirose*, une *angiocholite*, une *hépatite médicamenteuse ou toxique* (voir p. 635), une fièvre jaune, une septicémie à germes Gram négatif.

Ictère isolé et récent (moins de deux semaines)

Se fonder sur les tests hépatiques :

1. *Cytolyse franche* (élévation des transaminases au-dessus de 20 fois la limite de la normale) : penser à une hépatite virale ou médicamenteuse aiguë.

2. *Cholestase franche* (élévation des phosphatases alcalines) : penser à une obstruction de la voie biliaire.

3. *Cytolyse modérée* et une *cholestase modérée* : penser à une hépatite médicamenteuse, à une cirrhose.

4. Tests hépatiques *entièrement normaux* : penser à un ictère héréditaire, par trouble de l'excrétion de la bilirubine (syndromes de Dubin-Johnson ou de Rotor, bénins, voir p. 651).

Ictère prolongé (plus d'un mois)

1. Volume du foie normal : penser à une hépatite prolongée ou à une cirrhose.

2. Volume du foie est augmenté : penser à une obstruction biliaire par lithiasse (antécédents, pas de grosse vésicule, douleur, fièvre) ;

ou par cancer (pas de douleur, pas de fièvre, parfois grosse vésicule).

ICTÈRES DE LA GROSSESSE

Distinguer :

1. Les cas d'association fortuite ou non d'une maladie hépatique en cours de grossesse : hépatite virale, calcul du cholédoque, ictère médicamenteux.

2. La révélation par la grossesse d'une maladie du foie latente : cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive.

3. Les causes d'ictère particulières à l'état de grossesse :

a) cholestase récurrente gravidique (p. 652) ;

b) stéatose hépatique aiguë de la grossesse (p. 653) ;

c) ictère des vomissements de la grossesse (p. 653) ;

d) syndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*) : voir Pré-éclampsie (p. 1396).

COMMENT RECONNAÎTRE LA CAUSE D'UNE HÉPATOMÉGALIE ?

Les causes les plus fréquentes sont la cirrhose, la stéatose, les cancers du foie, le foie cardiaque (voir tableau 134).

Diagnostic

Basé sur :

1. Les caractères cliniques.

2. Les tests hépatiques et notamment sur les transaminases, les phosphatases alcalines et les gamma-globulines.

3. Les examens morphologiques (échotomographie, scanographie et souvent IRM).

4. La biopsie hépatique.

HÉPATITES VIRALES AIGÜES

1. *Virus A* : virus à ARN ; transmission orale ; incubation 1 mois (0,5 à 1,5) ; petites épidémies ; souvent chez l'enfant ; jamais d'hépatite chronique. Hépatite fulminante possible, rare.

2. *Virus B* : virus à ADN, enveloppé ; transmission sexuelle, parentérale (toxicomanes) ou mère-enfant ; incubation 3 mois (1,5 à 6) ; évolution possible vers l'hépatite chronique (10 % chez l'adulte), la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

3. *Virus C* : virus à ARN à haute variabilité, 6 géotypes connus ; transmission parentérale (toxicomanes, transfusions : exceptionnelle actuellement), transmission sexuelle rare ; incubation 2 mois (0,5 à 6) ; évolution vers l'hépatite chronique (70-80 %) et la cirrhose (20-30 %).

4. *Virus D* (ou delta ou HD) : virus défectif (incomplet) à ARN qui atteint les patients infectés par le virus B, simultanément (co-infection B + D) ou préalablement porteurs du virus B (surinfection par le virus D). En France, atteint surtout les toxicomanes. Provoque une hépatite aiguë (parfois fulminante) ou une aggravation des lésions chroniques.

5. *Virus E* : virus à ARN ; transmission orale ; incubation 1 mois (0,4 à 1,5) ; épidémique (sources d'eau contaminées) ; jamais d'hépatite chronique ; possibilité d'hépatite fulminante chez la femme enceinte ou en cas de maladie hépatique chronique pré-existante. Maghreb ; Afrique ; Amérique du Sud ; Mexique ; Moyen-Orient ; ex-URSS ; Inde ; Pakistan ; Népal.

Tableau 134. — Principales causes d'une hépatomégalie.

MALADIE	CARACTÈRES CLINIQUES	TESTS HÉPATIQUES		
		TRANSAMINASES	PHOSPHATASES ALCALINES	GAMMA-GLOBULINES
Kyste hydatique	Régulier, indolore	Normales	Normales	Normales
Foie polykystique	Irrégulier	Normales	Normales	Normales
Abcès amibien	Ferme, régulier, douloureux	Normales ou élevées	Normales	Normales
Abcès non amibien	Id.	Normales ou élevées	Normales	Normales
Foie cardiaque	Ferme, régulier, douloureux	Normales ou élevées	Normales ou élevées	Normales
Budd-Chiari	Ferme, régulier, indolore	Élevées	Normales ou élevées	Normales
Stéatose	Ferme, régulier, indolore	Normales ou élevées	Normales	Normales
Granulomatoses	Id.	Normales ou élevées	Élevées	Normales
Cirrhose	Dur, régulier, indolore	Normales ou élevées	Normales ou élevées	Élevées
Hémochromatose	Ferme, régulier, indolore	Normales ou élevées	Normales ou élevées	Normales
Cancer secondaire	Dur, irrégulier, sensible	Normales	Élevées	Normales
Cancer primitif sur cirrhose	Dur, irrégulier, sensible ou douloureux	Élevées	Élevées	Élevées

6. Plus rarement :

a) *virus d'Epstein-Barr* : voir Mononucléose infectieuse, p. 780 ;b) *cytomégalovirus* (CMV) : chez le nouveau-né (infection congénitale) ou l'adulte. Transmission possible par transfusions, par contact sexuel (homosexuels notamment), ou en cas d'immunodépression. Hépatite aiguë, souvent prolongée, peu symptomatique ; parfois, syndrome mononucléosique atypique. Histologie : nécrose, parfois granulomatose. Corps d'inclusion à l'histologie hépatique, voir p. 771 ;c) *herpès* de types 1 (HSV-1) ou 2 (HSV-2). Hépatite le plus souvent associée à un herpès génital ou disséminé (notamment en cas d'immunodépression) ; rarement isolée : hépatite aiguë (transaminases très élevées, souvent supérieures à 100 fois la normale), parfois fulminante, fièvre, leucopénie. Inclusions intra-nucléaires à l'histologie hépatique, identification du virus dans le foie par technique immunoenzymatique, voir p. 772 ;d) *autres virus* : rougeole (augmentation des transaminases sans ictère), parvovirus (quelques hépatites sévères), dengue, fièvre jaune, fièvre de Lassa, maladie de Marburg, fièvre d'Ebola, Hantavirus.

Diagnostic

Basé sur :

1. La période « pré-ictérique », 3 à 8 jours, avec anorexie, nausées, douleurs épigastriques ou sous-costales droites, prurit, céphalées, plus rarement éruption cutanée et arthralgies.

2. L'ictère, avec urines foncées, selles décolorées et parfois prurit transitoire. L'ictère est inconstant (formes anictériques, les plus fréquentes).

3. Une hépatomégalie modérée (50 % des cas), une splénomégalie discrète (20 % des cas).

4. À l'échographie : foie normal ou discrètement augmenté, pas de dilatation des voies biliaires.

5. L'absence de prise de médicaments hépatotoxiques et de maladie des voies biliaires ; l'existence d'un contagé : cas dans l'entourage, voyage en pays d'endémie pour les virus A et E, injections, transfusions, toxicomanie, rapports sexuels avec un(e) partenaire infecté(e).

Explorations

1. Hyperbilirubinémie, principalement conjuguée. Phosphatases alcalines normales ou peu élevées (moins de deux fois la normale).

2. Temps de Quick normal ou modérément allongé.

3. SGPT et SGOT franchement élevées (souvent supérieures à 20 fois la normale).

4. Immunoglobulines modérément élevées.

5. Diagnostic sérologique (p. 1581) :

a) hépatite A : IgM anti-virus A (HAV) ;

b) hépatite B : antigène HBs et IgM anti-HBc. Rechercher aussi les anticorps anti-VHD IgM (hépatite aiguë D de co-infection) ;

c) hépatite C : anticorps anti-virus C (HCV) absents à la phase aiguë. Présence de l'ARN du virus C (PCR) et absence d'IgM anti-HAV et anti-HBc ;

d) hépatite E : anticorps anti-VHE IgM, puis IgG.

Principales complications

1. Évolution vers l'hépatite fulminante (voir p. 633), dans 1 cas sur 1 000.

2. Récidives dans 1 à 15 % des cas (dans les 6 mois).

3. Hépatite « subaiguë » (aggravation progressive des signes et évolution possible vers la mort en 3 à 12 semaines).

4. Hépatite chronique (voir p. 634) et cirrhose virale (hépatites B, B et D, et C exclusivement).

Traitement

1. *Curatif* :

a) repos en cas d'asthénie importante ;

b) alimentation riche en glucides pendant la période d'anorexie, normale dès que l'appétit le permet, pas d'alcool ;

c) la corticothérapie (prednisone) ne doit pas être employée pendant la période aiguë. Elle augmente le risque d'hépatite chronique ;

d) hépatite aiguë C : PEG-interféron alpha et ribavirine (prévient l'hépatite chronique) ;

e) hépatite herpétique : aciclovir (d'urgence, dès le diagnostic ou en cas de forte suspicion).

2. Prophylactique :

a) *hépatite A*. Vaccination des enfants et adultes voyageant en zones de forte endémie, des enfants hémophiles ou polytransfusés, des enfants handicapés en institution, des professionnels de l'alimentation ;

b) *hépatite B*. Vaccination : fait partie du calendrier vaccinal ; obligatoire dans les professions de santé ; à faire chez les hémodialysés, les malades atteints d'hémopathies, avant une transplantation d'organe, chez le conjoint et l'entourage d'un patient ayant une hépatite B. Séro-vaccination (injections d'immunoglobulines anti-HBs et vaccination) : chez le nouveau-né de mère antigène HBs+ ou après piqûre accidentelle ;

c) *hépatite C*. Traitement préventif (PEG-interféron alpha et ribavirine) après contamination par piqûre accidentelle avec du matériel contaminé par le virus de l'hépatite C.

HÉPATITES FULMINANTES

Fréquence : approximativement 1 ‰ (hépatite A) à 1 % (hépatite B) des hépatites aiguës. Mortalité spontanée : 50 % (hépatite A) à 90 % (hépatite B). Définie par l'apparition d'une encéphalopathie accompagnée par d'autres signes d'insuffisance hépatocellulaire (facteur V généralement inférieur à 30 %).

Diagnostic

1. Apparition de l'encéphalopathie 1 à 15 jours (hépatite fulminante) ou 15 jours à 3 mois (hépatite subfulminante) après le début de l'ictère, rarement avant l'ictère.

2. Gravité annoncée par une somnolence, des vomissements, des douleurs abdominales, une fièvre.

3. Rechercher un *flapping tremor* (astérisis) (stade I), une désorientation temporo-spatiale (stade II), une rigidité, une hyperventilation et une tachycardie, une diminution de la taille du foie. Crises convulsives possibles, de pronostic grave. Ecchymoses, hémorragies nasales, gingivales, digestives. Coma (stade III).

Explorations

Les mêmes que celles de l'hépatite commune, mais syndrome d'insuffisance hépatocellulaire très marqué : en particulier, éléments du complexe prothrombique habituellement inférieurs à 30 %, souvent à 10 %, cholestérol total inférieur à 3 mmol/l, hypoglycémie.

Traitement

1. Équilibration hydroélectrolytique soigneuse et apport calorique parentéral suffisant.

2. Antibiotiques.

3. Assistance ventilatoire et cardiovasculaire si nécessaire.

4. Corticothérapie, exsanguino-transfusion et hémofiltration inefficaces.

5. En cas d'encéphalopathie et si le facteur V est inférieur à 20 % : transplantation hépatique d'urgence (donneur cadavérique ou si possible, donneur vivant apparenté).

HÉPATITES CHRONIQUES

Définies par une lésion inflammatoire du foie (nécrose, particulièrement péri-portale ou « *piecemeal necrosis* », inflammation portale et péri-portale) persistant pendant plus de 6 mois. Évolution vers la fibrose et éventuellement la cirrhose. Causes principales : a) virus B (10 % après une hépatite aiguë chez l'adulte) ; b) virus C (70-80 % après une hépatite aiguë chez l'adulte) ; c) hépatite auto-immune ; d) médicaments (alpha-méthyl dopa, perhexiline, amiodarone) : rare ; e) maladie de Wilson ; f) déficit en alpha-1-antitrypsine.

Diagnostic

1. Découverte d'une élévation des transaminases, de l'antigène HBs ou d'anticorps anti-VHC chez une personne asymptomatique (examen systématique, bilan de santé, don du sang).

2. Asthénie.

3. Rarement, signes extra-hépatiques : arthralgies, purpura, syndrome de Sjögren (hépatite auto-immune, hépatite C), aménorrhée. Ictère généralement absent.

Explorations

1. SGPT et SGOT élevées (entre 2 et 10 fois la normale).

2. Hypergammaglobulinémie (hépatite auto-immune).

3. Examens sérologiques :

a) hépatite B : antigène HBs positif, IgM anti-HBc absent. Rechercher une répllication virale : antigène HBe et ADN du virus B dans le sérum. Rechercher une infection par le virus D : anticorps anti-VHD ;

b) hépatite C : anticorps anti-VHC. Recherche de l'ARN viral (PCR) ;

c) hépatite auto-immune : auto-anticorps anti-nucléaires, anti-muscle lisse, anti-réticulum endoplasmique (LKM-1 : *liver-kidney-microsomes*), anti-cytosol ;

d) dosage de la céruloplasmine (maladie de Wilson), de l'alpha-1-antitrypsine (déficit en alpha-1-antitrypsine).

4. Au cours de l'hépatite C, estimation de la fibrose par Fibrotest ou par Fibroscan.

5. Biopsie du foie si les examens précédents ne sont pas suffisants et dans les autres cas, détermination de l'activité (nécrose et inflammation) et de la fibrose par l'index de Knodell ou l'index Métavir (activité : A0 à A3 ; fibrose : F1 [portale], F2 [extensive au-delà des espaces porte], F3 [septale entre les espaces portes et les veines centro-lobulaires], à F4 [cirrhose]).

Principales complications

Évolution vers la cirrhose (20 à 30 % des cas). En cas de cirrhose, possibilité de carcinome hépatocellulaire (2 à 5 % par an).

Traitement

1. *Hépatite chronique B* :

a) transaminases normales ou inférieures à 2 fois la normale : surveillance simple, quel que soit le taux d'ADN viral ;

b) hépatite active (transaminases > 2 N) et répllication virale (ADN viral > 20 000 UI/ml) : traitement oral par entécavir, ténofovir ou adéfovir. La lamivudine est moins utilisée en raison de l'apparition de résistances par mutation du virus. Le traitement doit être prolongé, parfois indéfiniment. Le PEG-interféron alpha peut être tenté chez un sujet jeune, ayant des transaminases très élevées et un ADN viral peu élevé.

2. *Hépatite chronique B + D* : PEG-interféron alpha (9 MU, 3 fois par semaine) durant 12 à 18 mois, ou plus.

3. *Hépatite chronique C* : PEG-interféron alpha (3 MU, 3 fois par semaine) et ribavirine (800 à 1 200 mg par jour, per os). La durée du traitement est de 12 à 24 mois pour les génotypes 1 ou 4 selon la charge virale initiale et sous traitement, et de 6 mois pour les génotypes 2, 3. La guérison varie de 50 % (génotypes 1, 4 et 5) à 80 % des cas (génotypes 2 et 3).

4. *Hépatite auto-immune* : dans les formes symptomatiques (asthénie) ou histologiquement sévères, prednisone ou prednisolone (traitement initial : 30 mg par jour ; traitement d'entretien : 10 à 15 mg par jour) associée à l'azathioprine (50 à 100 mg par jour). L'objectif est d'obtenir des transaminases normales ou inférieures à 2 fois la normale. La durée varie d'une à plusieurs années ; essayer d'arrêter le traitement lorsque les transaminases sont normales depuis au moins un an ; retraiter en cas de rechute.

5. Maladie de Wilson : voir p. 643.

HÉPATITES MÉDICAMENTEUSES

1. Deux mécanismes principaux :

a) *toxicité* (le médicament produit des manifestations de façon prévisible, chaque fois qu'il est administré à l'homme ou à l'animal d'expérience ; l'effet est lié à la dose ; il n'y a pas de manifestations allergiques) : la toxicité est souvent due à un métabolite réactif produit par le foie ;

b) *immuno-allergie* (les manifestations sont rares, de l'ordre de 1 % des sujets recevant la drogue, non liées à la dose, non prévisibles et non reproductibles chez l'animal d'expérience) : souvent, signes d'hypersensibilité (fièvre, éruption cutanée, hyperéosinophilie, rechute plus rapide et plus importante en cas de ré-administration). Plus rarement, compétition (altération fonctionnelle de l'élimination de la bilirubine, avec ou sans ictère : rifampicine, ciclosporine).

2. Deux types de manifestations :

a) *cytolyse* ou nécrose hépatocellulaire (augmentation des transaminases avec ou sans ictère, possibilité d'hépatite fulminante, dans 5 à 20 % des hépatites ictériques) ;

b) *cholestase* (ictère à bilirubine conjuguée, prurit, augmentation des phosphatases alcalines). Ces manifestations sont rarement pures : à la cholestase s'associe notamment très souvent une cytolyse (*hépatite mixte*).

Certains médicaments peuvent provoquer une *hépatite chronique* (alpha-méthyl dopa), des *lésions pseudo-alcooliques* (maléate de perhexiline, amiodarone), une *fibrose* (méthotrexate, vitamine A). Les médicaments et les mécanismes incriminés figurent dans le tableau 135.

Diagnostic

1. Ictère à bilirubine conjuguée (cytolyse et cholestase) ou parfois non conjuguée (compétition).

2. Manifestations allergiques : érythème cutané, hyperéosinophilie, fièvre.

3. Notion de prise médicamenteuse : délai habituel de 2 à 6 semaines, parfois plus (jusqu'à 3 mois).

4. Absence d'infection virale (A, B ou C).

5. Absence de signes d'obstruction biliaire à l'échographie hépatique.

Tableau 135. — Principaux médicaments responsables d'hépatites.

MÉDICAMENTS	MÉCANISME ET MANIFESTATIONS
<i>ANTIMICROBIENS</i>	
Isoniazide	Cytolyse, toxicité directe ; ictère (1 %) ; hép. fulminante (1 ‰)
Rifampicine	Favorise la toxicité de l'isoniazide (induction enzymatique). Provoque une hyperbilirubinémie non conjuguée (compétition avec le transport de la bilirubine)
Pirazinamide	Cytolyse
Macrolides	Cholestase, immuno-allergique (érythromycine, clarithromycine)
Amoxicilline, acide clavulanique	Cholestase, parfois prolongée
Sulfamides	Cholestase, immuno-allergique, (sulfamethoxazole-triméthoprim)
Kétoconazole	Cytolyse, immuno-allergique
Terbinafine	Cholestase, immuno-allergique
Analogues nucléosidiques	Cytolyse, parfois stéatose microvésiculaire avec insuffisance hépatique grave (rare)
Efavirenz	Cytolyse, immuno-allergique, hépatite aiguë, hépatite fulminante possible
<i>ANTALGIQUES ET ANTHINFLAMMATOIRES</i>	
Acide niflumique, diclofénac, ibuprofène, léflunomide, naproxène, nimésulide, sulindac	Cytolyse, immuno-allergique
Paracétamol	Cytolyse, toxique à doses supra-thérapeutiques (suicide : voir tableau 191, p. 1269)
<i>ANESTHÉSQUES</i>	
Halothane	Cytolyse, immuno-allergique ; peut provoquer une hépatite fulminante
<i>HYPOTENSEURS, DIURÉTIQUES</i>	
Alpha-méthylidopa	Cytolyse, immuno-allergique (anticorps anti-nucléaires ou anti-muscle lisse)
Hydralazine	Cytolyse, immuno-allergique (anticorps anti-mitosomes)
Captopril, énalapril, fosinopril	Cholestatique ou mixte
Acide tiénilique	Cytolyse, immuno-allergique (anticorps anti-LKM2)

Tableau 135. — Principaux médicaments responsables d'hépatites. (suite)

MÉDICAMENTS	MÉCANISME ET MANIFESTATIONS
ANTIDIABÉTIQUES	
Sulfamides hypoglycémiants	Cholestase, immunoallergique (chlorpropamide, glibenclamide)
Troglitazone, cosiglitazone	Cytolyse, immunoallergique, (parfois hépatite fulminante)
HORMONES, ANTI-HORMONES	
Contraceptifs oraux	Cholestase (rare avec les produits actuels)
Stéroïdes anabolisants	Cholestase, adénomes hépato-cellulaires
Anti-androgènes (flutamide, cyprostérone)	Cytolyse, parfois hépatite fulminante
HYPOLIPÉMIANTS	
Statines	Augmentation des transaminases, transitoire (3 mois)
Fibrates	Cholestatiques ou mixtes, immunoallergique
PSYCHOTROPES	
Chlorpromazine	Cholestase, parfois prolongée
Tricycliques (amineptine, imipramine, amytriptiline)	Cytolyse, cholestase, ou mixte
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, paroxétine, sertraline)	Cytolyse, immunoallergique, augmentation des transaminases
ANTI-ÉPILEPTIQUES	
Carbamazépine	Hépatite mixte, immunoallergique
Valproate de sodium	Stéatose microvésiculaire avec parfois insuffisance hépato-cellulaire fulminante

6. Certitude du diagnostic en cas de réadministration involontaire du médicament (ne pas réadministrer le médicament à des fins diagnostiques en raison du risque d'hépatite fulminante).

7. Biopsie hépatique : lésions à prédominance centro-lobulaires.

INDUCTION ENZYMATIQUE

Certains médicaments, métabolisés dans le reticulum endoplasmique hépatocytaire (microsomes), entraînent une augmentation de l'activité des enzymes microsomaux responsables du métabolisme des drogues (cytochrome P450) et, de ce fait, une accélération du métabolisme de nombreuses drogues. Les *principales drogues inductrices* sont : a) les barbituriques ; b) les anticonvulsifs ; c) les benzodiazépines ; d) la rifampicine.

Les effets connus sont :

1. Une accélération du métabolisme :

a) de la *vitamine D* avec hypocalcémie possible ;

- b) des *anticoagulants*, avec diminution de leur activité (voir Antivitamines K, p. 68) ;
 - c) des *contraceptifs oraux*, avec diminution de leur activité et possibilité de grossesse (voir Contraception, p. 107) ;
 - d) et de l'*isoniazide*, avec possibilité d'une hépatite en cas d'association avec la rifampicine.
2. Une augmentation isolée de la gamma-glutamyl-transférase (gamma-GT) sérique.

HÉPATITES TOXIQUES

Dues à la prise volontaire ou accidentelle de toxiques, généralement responsables de lésions de nécrose (ou de stéatose) (voir aussi chapitre Intoxications en 2^e partie de la PEM).

1. *Tétrachlorure de carbone* (voir tableau 193, p. 1291) ; d'autres composés chlorés (chloroforme, tétrachloréthylène, tétrachloroéthane) peuvent donner des lésions hépatiques.

2. *Phosphore* (voir tableau 193, p. 1291).

3. *Amanite phalloïde* : voir tableau 195, p. 1319.

4. *Chlorure de vinyle* : maladie professionnelle chez les manipulateurs du produit (nettoyage des cuves industrielles, tableau n° 52). L'inhalation prolongée de monomère de chlorure de vinyle peut provoquer des *angiosarcomes* du foie, une *fibrose portale* avec possibilité d'hypertension portale, ressemblant à l'hypertension portale essentielle (voir p. 648).

5. *Acétaminophène* (paracétamol). Voir tableau 191, p. 1269.

6. Divers. *Paraquat* (voir tableau 193, p. 1291), *cocaïne*, *ecstasy* ; certains *végétaux*, ingérés tels quels ou en décoction, sont hépatotoxiques : *germandrée* petit-chêne (aujourd'hui interdite à la vente en France), *gui* et *charbon à glu* (en Algérie). Les plantes du genre *Crotalaria*, *Senecio* ou *Héliotropium* absorbées en infusion provoquent une maladie veino-occlusive due à des alcaloïdes de la pyrrolizidine.

HÉPATITE ALCOOLIQUE

Définie par une nécrose hépatocytaire, la présence de corps de Mallory dans les hépatocytes et une infiltration inflammatoire à polynucléaires. Survient le plus souvent sur une cirrhose.

Diagnostic

Basé sur :

1. Douleurs de l'hypocondre droit.
2. Fièvre (38,5 à 40 °C).
3. Ictère.
4. En cas de cirrhose : ascite fréquente.

Explorations

1. Hyperbilirubinémie conjuguée et non conjuguée.
2. Augmentation des transaminases, principalement SGOT, inférieure à 10 fois la normale.
3. Augmentation importante des gamma-GT.
4. Diminution du taux de prothrombine.
5. Hyperleucocytose avec polynucléose.
6. Échographie : foie souvent hyperéchogène (stéatose associée).
7. Biopsie hépatique.

Traitement

Arrêt de l'intoxication alcoolique. Dans les formes graves, *corticothérapie* : 40 mg/j, pendant un mois. Diminue la mortalité de façon significative.

CIRRHOSE ALCOOLIQUE

Définition histologique par : a) une fibrose ; b) des lésions hépatocytaires ; c) des nodules de régénération (inférieurs à 3 mm : cirrhose micronodulaire ; supérieurs à 3 mm : cirrhose macronodulaire) ; d) une désorganisation complète de l'architecture normale du foie. Les principales conséquences de ces lésions sont une *hypertension portale* et une *insuffisance hépatocellulaire*.

Diagnostic

1. Hépatomégalie, bord inférieur dur. Foie parfois non palpable.
2. Splénomégalie, circulation collatérale abdominale sus-ombilicale.
3. Angiomes stellaires, érythème palmaire, ongles blancs.
4. Notion d'alcoolisme chronique (plus de 40 g d'alcool par jour pendant 5 à 10 ans). Association fréquente avec une maladie de Dupuytren et une hypertrophie parotidienne bilatérale.

Explorations

1. SGOT et SGPT modérément élevées (souvent SGOT > SGPT).
2. Albuminémie et taux de prothrombine souvent abaissés.
3. Hypergammaglobulinémie.
4. Recherche de varices œsophagiennes et gastriques par fibroscopie.
5. Échotomographie : dysmorphie hépatique, signes d'hypertension portale (veines collatérales, splénomégalie).
6. Biopsie hépatique (non indispensable si le diagnostic clinique est certain).

Principales complications

1. *Ictère*, à bilirubine mixte, avec parfois cholestase intense, surtout en cas d'hépatite alcoolique.
2. *Ascite*, habituellement pauvre en protéines (moins de 20 g/l). Si moins de 10 g/l, risque élevé d'infection.
3. *Hémorragies digestives*, souvent en rapport avec une rupture de varices œsophagiennes ou une gastropathie liée à l'hypertension portale. Rechercher un ulcère gastro-duodéal associé.
4. *Encéphalopathie* spontanée ou déclenchée par une hémorragie digestive, un déséquilibre hydroélectrolytique (traitement diurétique), une infection, un médicament neurosédatif.
5. Infection du liquide d'ascite (péritonite bactérienne spontanée), notamment à germes Gram négatif. Septicémies.
6. Insuffisance rénale fonctionnelle, en cas d'ascite abondante, avec hyponatrémie (syndrome hépato-rénal).
7. *Carcinome hépatocellulaire* dans 15 à 20 % des cas (incidence de 2 à 5 % par an). Suspecté devant un ou plusieurs des signes suivants : aggravation de l'état clinique, apparition d'une ascite, hémorragie digestive, augmentation franche du taux des phosphatases alcalines, élévation de l'alpha-fœtoprotéine dans le sérum. Diagnostic : échotomographie, scanographie ou imagerie par résonance magnétique, éventuellement biopsie échoguidée. *Dépistage recommandé* : échotomographie et dosage de l'alpha-fœtoprotéine tous les 6 mois.

Traitement

1. Suppression *complète* de l'alcool. Régime mixte et apport calorique suffisant.

2. Ascite : régime désodé ; ponctions évacuatrices avec perfusion IV d'albumine (6 à 8 g par litre d'ascite évacué) ou d'une solution osmotique (polygeline, dextran) si l'ascite est volumineuse ; diurétiques : spironolactone, furosémide (seuls ou associés), sous surveillance des électrolytes et de la créatinine plasmatiques.

3. Si l'ascite est *infectée* (*péritonite bactérienne spontanée*) : antibiothérapie de 7 jours par céfotaxime ou amoxicilline-acide clavulanique. Prévention de la récidive par norfloxacine au long cours.

4. Encéphalopathie : néomycine, lactulose (efficacité incertaine), diminution de l'apport protidique (20 g/j).

5. Hémorragie digestive : transfusion sanguine, drogues vaso-actives (terlipressine, octréotide), ligature ou sclérose endoscopique des varices œsophagiennes d'urgence. Prévention des récidives par : bêta-bloquants (propranolol, nadolol), ligature élastique endoscopique des varices œsophagiennes ; en cas d'échec : envisager une dérivation porto-cave (intra-hépatique transjugulaire, rarement chirurgicale). En cas de varices œsophagiennes moyennes ou grosses : prévention primaire des hémorragies par administration continue de bêtabloquants (propranolol, nadolol).

6. Envisager une transplantation hépatique si la cirrhose compliquée (ascite résistante, encéphalopathie, hémorragies répétées chez un malade abstinent de moins de 60 ans).

CIRRHOSE VIRALE

Syn : cirrhose post-nécrotique, cirrhose post-hépatitique. Cirrhose compliquant l'évolution d'une hépatite à virus B ou C, succédant à une hépatite chronique.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'absence d'intoxication alcoolique.
2. La présence dans le sang de marqueurs du virus de l'hépatite B (antigène HBs, anticorps anti-HBc), ou de l'hépatite C (anticorps anti-VHC, présence de l'ARN du VHC) avec, dans ce cas, un antécédent de transfusion une fois sur trois.
3. La biopsie hépatique (signes histologiques de cirrhose active).

Complications

Celles de la cirrhose : ascite, ictère, hémorragies digestives, encéphalopathie, carcinome hépatocellulaire.

Traitement

1. En l'absence de complications : voir Hépatite chronique (p. 634).
2. En cas de complications : traitement symptomatique (voir Cirrhose alcoolique, p. 639).
3. Cirrhose compliquée, facteurs de coagulation inférieurs à 50 % : en cas de cirrhose virale B, tenter un *antiviral oral* (interféron contre-indiqué) ; si échec, envisager une *transplantation hépatique*.

STÉATOSE ET STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUES

Syn : maladie stéatosique non-alcoolique du foie, NASH (*non-alcoholic steatohepatitis*). Stéatose macrovésiculaire se développant en l'absence d'intoxication alcoolique. Dans 10 à 20 % des cas, elle évolue vers des lésions proches de celles de l'hépatite alcoolique (nécrose hépatocytaire avec corps de Mallory, infiltrat inflammatoire à polynucléaires, stéatose associée), et, parfois, vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire. Elle est le plus souvent associée au « syndrome métabolique » : obésité centrale ou excès pondéral, hypertriglycéridémie, diabète de type 2, hypertension artérielle, par le biais d'une résistance à l'insuline.

Diagnostic

Basé sur :

1. Les éléments du syndrome métabolique, notamment l'excès pondéral ou l'obésité, l'hyperlipidémie et le diabète.
2. L'augmentation des transaminases, surtout la SGPT (ALAT), et de la gamma-GT, les autres tests hépatiques étant normaux.
3. L'échotomographie : hépatomégalie avec stéatose.
4. Biopsie du foie si un diagnostic de certitude est nécessaire.

Traitement

Pas de traitement spécifique. La réduction de l'excès pondéral entraîne généralement une régression de la stéatose et du syndrome métabolique.

HÉMOCHROMATOSE HÉRÉDITAIRE

Syn : hémochromatose primitive. Maladie génétique, à transmission généralement autosomique récessive, caractérisée par une accumulation progressive de fer dans l'organisme, notamment dans le foie, le cœur, le pancréas et d'autres glandes endocrines.

Due le plus souvent à une mutation du gène *HFE*, situé sur le chromosome 6, dans la région HLA. Mutation principale : C282Y (80 à 90 % des cas, fréquence des hétérozygotes dans la population française entre 10 et 15 %) ; mutations accessoires : H63D et S65C. Plus rarement, mutation du gène d'un récepteur de la transferrine (*TFR2*) (type 3), du gène de la ferroportine (type 4, transmission dominante). Chez l'adulte jeune, *hémochromatose juvénile* due à une mutation de l'hémojuvéline (gène *HJV*) ou de l'hepcidine (gène *HAMP*).

Les homozygotes HFE (C282Y/C282Y : environ 0,5 % de la population française) et éventuellement les hétérozygotes composites (C282Y/H63D) ont un risque de développer des complications liées à la surcharge en fer. À différencier des *surcharges ferriques secondaires* (transfusions abondantes, hyperhémolyses chroniques, anémies sidéroblastiques).

Diagnostic

Les conditions actuelles du diagnostic permettent de l'établir bien avant que ne soient constitués les signes classiques et tardifs de la surcharge en fer. Lorsque ce diagnostic n'a pas été précocement posé, il devient évident devant une ou plusieurs complications :

1. Asthénie, arthralgies.
2. Pigmentation cutanée (parties découvertes, plis, cicatrices, organes génitaux externes), ardoisée (mélanine).
3. Cirrhose : hépatomégalie avec peu de signes d'insuffisance hépatocellulaire.
4. Diabète (50 % des cas).

5. Troubles endocriniens (dysfonction érectile), insuffisance cardiaque (15 à 20 % des cas), manifestations ostéoarticulaires, ostéoporose, chondrocalcinose articulaire.

Explorations

1. Augmentation du taux de saturation de la transferrine : supérieure à 45 % chez la femme et supérieure à 50 % chez l'homme, elle suggère le diagnostic, avant même que ne soit constituée une surcharge en fer importante. Elle peut servir de test de dépistage. L'augmentation du taux du fer sérique est un signe contingent.

2. Augmentation de la ferritinémie (normale : 100 à 300 µg/l), proportionnelle à la quantité de fer tissulaire en excès (on considère que chaque gramme de ferritine par litre de sang correspond à environ 8 mg de fer accumulé) : dépasse habituellement 1 000 µg/l chez les homozygotes et peut atteindre des valeurs considérables (> 5 000 µg/l).

3. Recherche des mutations du gène *HFE* :

- a) diagnostic certain en cas de mutation C282Y homozygote ;
- b) très probable si les deux mutations (C282Y et H63D) sont présentes (hétérozygotes composites) ;
- c) très peu probable en cas de mutation H63D homozygote ;
- d) les patients hétérozygotes pour ces mutations ne développent pas de surcharge en fer.

4. Enquête familiale : indispensable pour détecter et traiter les patients asymptomatiques (saturation de la transferrine : si élevée, recherche des mutations du gène *HFE*).

5. Biopsie hépatique : seulement en cas de suspicion de cirrhose ou de fibrose importante (augmentation de la transaminase SGOT, ferritine supérieure à 1 000 µg/l, présence d'une hépatomégalie).

Principales complications

1. Cirrhose : confirmée par biopsie du foie. Constituée, elle évolue pour son propre compte (même si la surcharge en fer est traitée) et expose au risque de carcinome hépatocellulaire.

2. Diabète.

3. Cardiomyopathie non obstructive.

4. Insuffisance gonadique, surrénale.

5. Manifestations articulaires : polyarthrite, chondrocalcinose articulaire.

Traitement et prophylaxie

1. *Saignées* : chaque litre de sang contient 0,5 g de fer. Pour soustraire le fer en excès (estimé par le taux de ferritine, entre 10 et 50 g selon les circonstances du diagnostic), le volume de sang à soustraire peut varier de 20 litres à plus de 100 litres. Au rythme de 500 ml/semaine (250 mg de fer), il faut donc 2 à 5 ans pour obtenir une normalisation de la ferritine (< 100 µg/l). Une fois cet objectif atteint, les saignées peuvent être espacées à 500 ml tous les 3 à 4 mois pour prévenir la réaccumulation.

2. *Chélateurs du fer* : ils n'ont pas de place face aux saignées dans le traitement de l'hémochromatose primitive. Ils sont indiqués dans les surcharges en fer secondaires (voir Déférasirox, Desferrioxamine).

MALADIE DE WILSON

Syn : dégénérescence hépato-lenticulaire. Maladie génétique, à transmission autosomique récessive, caractérisée par un dépôt de cuivre dans l'organisme, notamment dans le foie (hépatite chronique, fibrose puis cirrhose), la cornée et le système nerveux central. Due à une mutation du gène *ATP7B* codant pour un transporteur du cuivre avec diminution de l'excrétion biliaire du cuivre et de la synthèse de la céruloplasmine.

Diagnostic

1. Cirrhose macronodulaire ou hépatite chronique active.
2. Signes neurologiques apparaissant lors de l'adolescence : tremblement, rigidité, micrographie, difficultés d'élocution, dystonie faciale, troubles psychiques. Ultérieurement, détérioration intellectuelle.
3. Anneau cornéen de Kayser-Fleischer ; plus rarement, cataracte en fleur de tournesol. Examen ophtalmologique indispensable.
4. Formes fulminantes : ictère, insuffisance hépatocellulaire, anémie hémolytique (par toxicité du cuivre sur les hématies).

Explorations

1. Diminution du cuivre sanguin et de la *céruloplasmine* ; augmentation du *cuivre* urinaire et *hépatique* (biopsie souvent nécessaire).
2. Amino-acidurie.
3. L'IRM montre des hypersignaux en T2 au niveau des noyaux gris et du thalamus.
4. Recherche d'une mutation du gène *ATP7B* possible.
5. Une *enquête familiale* est indispensable pour détecter et traiter les malades encore asymptomatiques : *céruloplasmine* ; diagnostic génétique à la recherche des mutations ou comparaison de l'haplotype à celui du malade connu à l'aide de microsatellites (marqueurs flanquant le gène, voir p. 1767) ; éventuellement biopsie hépatique avec dosage du cuivre hépatique.

Traitement

1. *Chélateurs du cuivre* :
 - a) trientine per os. Traitement d'attaque de 6 mois à dose suffisante (environ 1 g/j) pour obtenir une cuprurie supérieure à 1 000 µg/j, puis dose dégressive ou traitement d'entretien par l'acétate de zinc (Wilzin, 150 mg par jour en 3 prises). Traitement à poursuivre *indéfiniment*, même pendant la grossesse, sous peine de rechutes ;
 - b) la d-pénicillamine est moins employée du fait de ses effets secondaires, notamment allergiques.
2. Cirrhose décompensée et formes fulminantes : trientine forte dose, plasmaphérèse ; envisager une *transplantation hépatique*.

ACÉRULOPLASMINÉMIE HÉRÉDITAIRE

Déficit héréditaire en céruloplasmine, dû à mutation du gène (3q23-24) de cette protéine. Responsable d'une surcharge ferrique, en raison de l'activité ferroxidasique de la céruloplasmine : le déficit inhibe la liaison fer-transferrine et la sortie du fer des tissus vers le plasma. Rare.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'anémie microcytaire.
2. Les anomalies neurologiques : syndrome extrapyramidal, ataxie cérébelleuse, démence.

3. Le diabète.
4. La diminution du fer sérique et de la saturation de la transferrine.

Explorations

Abaissement de la céruloplasmine sanguine.

Traitement

Chélateurs du fer (desferrioxamine).

CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

Syn : cholangite chronique destructive suppurative, cirrhose xanthomateuse. Maladie rare, d'origine auto-immune, caractérisée par une cholestase intra-hépatique chronique en rapport avec des lésions inflammatoires et obstructives des petites voies biliaires intra-hépatiques. Histologiquement : infiltrats inflammatoires portaux denses, parfois nodulaires, au contact des voies biliaires (stade I) puis destruction des canaux biliaires (stade II), sans cirrhose vraie au début. Évolution lente vers la fibrose (stade III), puis la cirrhose (stade IV).

Diagnostic

1. Prédominance chez la femme (40 à 60 ans).
2. *Prurit* précédant parfois de plusieurs mois (voire plusieurs années) un *ictère* cholestatique. Asthénie. Parfois xanthomes, mélanodermie. Hypertension portale possible.
3. Symptômes associés :
 - a) calcinose sous-cutanée, syndrome de Raynaud, troubles moteurs osophagiens, sclérodermie, tégangiectasies (syndrome CREST) dont l'association à une cirrhose biliaire primitive réalise le syndrome de Reynolds ;
 - b) syndrome de Sjögren (diminution des sécrétions lacrymale, nasale, salivaire) ;
 - c) déminéralisation osseuse (déficit en vitamine D) ;
 - d) rarement, troubles de la vision crépusculaire (déficit en vitamine A).

Explorations

1. Signes biologiques de cholestase. En particulier, phosphatases alcalines très élevées.
2. Voies biliaires extra-hépatiques perméables.
3. Présence dans le sérum d'*anticorps anti-mitochondriaux* (voir p. 1596) de type M2 (95 % des cas). Parfois anticorps anti-nucléaires.
4. Une biopsie hépatique est nécessaire au diagnostic si les anticorps anti-M2 sont absents. Permet également de déterminer le stade évolutif.

Traitement

1. Cholestyramine (4 à 16 g/j, per os) : traitement du prurit.
2. Acide ursodésoxycholique (15 mg/kg/j) : amélioration du prurit, des tests hépatiques et de l'histologie. Amélioration de la survie dans les formes sans cirrhose.
3. Vitamine A (100 000 U) per os, vitamines D (100 000 U) et K (10 mg) par voie IM, chaque mois en cas d'ictère.
4. Corticothérapie contre-indiquée (aggrave les troubles osseux).
5. Dans les cas de formes compliquées, associées à une ascite, un ictère avec bilirubine supérieure à 150 $\mu\text{mol/l}$, des hémorragies digestives non contrôlées par un traitement médical : envisager une *transplantation hépatique* ; la survie à 5 ans est supérieure à 70 %.

CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE

Inflammation et fibrose autour des voies biliaires intra- et extra-hépatiques. Cause inconnue. Prédominance masculine (70 % des cas). Association à une maladie inflammatoire intestinale dans 50 à 75 % des cas (rectocolite hémorragique, plus rarement, maladie de Crohn). Évolution possible vers une cirrhose biliaire et vers un cholangiocarcinome (environ 1 % par an). À différencier des cholangites sclérosantes secondaires (après injection de formol dans les voies biliaires pour traitement d'un kyste hydatique, chimiothérapie intra-artérielle hépatique, transplantation hépatique).

Diagnostic

Prurit, ictère, asthénie. Angiocholite dans 20 % des cas.

Explorations

1. Phosphatases alcalines et gamma-glutamyl transférase augmentées.
2. Échotomographie : parfois épaississement de la paroi des voies biliaires. Images en « queue de comète » autour des voies biliaires, traduisant souvent la présence de calculs.
3. Cholangiographie rétrograde endoscopique : aspect irrégulier des voies biliaires avec alternance de sténoses et de dilatations modérées. Ulcérations muqueuses sur la voie biliaire principale et les canaux hépatiques. Risque d'angiocholite.
4. Cholangio-IRM : mise en évidence des anomalies dans les formes évoluées.
5. Biopsie hépatique : aspect de sclérose péri-biliaire concentrique caractéristique, observé dans 20 % ; dans les autres cas, prolifération de néo-ductules biliaires et fibrose.

Traitement

1. Cholestyramine en cas de prurit.
2. Acide ursodésoxycholique (13-15 mg/kg/jour) : amélioration des tests hépatiques ; effet bénéfique sur la survie non démontré.
3. En cas de sténose importante de la voie biliaire principale : tenter une dilatation endoscopique.
4. Dans les formes évoluées (ictère persistant, prurit intense, ascite, angiocholite difficile à traiter) : *transplantation hépatique* ; la survie à 5 ans est supérieure à 70 %.

CANCER PRIMITIF DU FOIE

Se développe le plus souvent à partir des hépatocytes (*carcinome hépatocellulaire* ; syn : hépatocarcinome), rarement à partir des cellules biliaires (*carcinome cholangiocellulaire* ; syn : cholangiocarcinome). Le carcinome hépatocellulaire complice 9 fois sur 10 une cirrhose préexistante. Formes particulières d'évolution lente : a) *carcinome fibro-lamellaire* ; b) *hémangio-endothéliome épithélioïde*. Patients jeunes (30 à 40 ans) ; se développent sur un foie non cirrhotique ; alpha-fœtoprotéine normale.

Diagnostic

Suspecté sur :

1. Une aggravation de la cirrhose (ascite abondante, ictère).
2. Une hépatomégalie dure, sensible ; parfois hémopéritoine.
3. Un nodule de plus de 2 cm à l'échographie de surveillance chez un cirrhotique.

Explorations

1. Augmentation franche des *phosphatases alcalines* et des *alpha-2-globulines*.

2. Dans le sérum : *alpha-fœtoprotéine* élevée, supérieure à 250 ng/ml (50 à 80 % des cas).

3. *Échotomographie* : nodule hypo- ou hyperéchogène, unique ou multiples. Fréquence de la thrombose portale. Tout nodule de plus de 2 cm doit être considéré comme néoplasique.

4. Scanographie ou, de préférence, *imagerie par résonance magnétique* : nodule hypervascularisé.

5. Biopsie (sous échographie), seulement si l'*alpha-fœtoprotéine* est normale ou si le diagnostic est incertain à l'imagerie.

Traitement

1. Tumeur de petite taille, unique ou en nombre inférieur à 3 : envisager une *transplantation hépatique*. Si la transplantation est impossible : destruction percutanée (alcoolisation, radiofréquence) ou exérèse chirurgicale.

2. Tumeur de grande taille (plus de 5 cm) : exérèse chirurgicale, si techniquement possible et en l'absence d'insuffisance hépatique.

3. Tumeurs multiples : chimio-embolisation par l'artère hépatique, en l'absence d'insuffisance hépatique ou de thrombose portale (efficacité discutée).

4. Malades inopérables sans insuffisance hépatique : la chimiothérapie par sorafénib améliore l'espérance de vie de plusieurs mois.

CANCER SECONDAIRE DU FOIE

Beaucoup plus fréquent ($\times 20$ à 25) que le cancer primitif. La tumeur primitive est souvent digestive (colique, rectale, pancréatique ou gastrique), parfois bronchique, thyroïdienne ou mammaire. Tumeur primitive non trouvée une fois sur trois. Parfois, il s'agit d'une métastase d'une tumeur endocrine d'évolution lente.

Diagnostic

Basé sur :

1. Une hépatomégalie dure et irrégulière, parfois douloureuse.

2. L'absence de signe de cirrhose.

3. La découverte du cancer primitif (deux fois sur trois environ).

Faire une fibroscopie gastrique et une coloscopie. Un cas particulier, le mélanome malin (urines noircissant à l'air ; antécédent de tumeur cutanée ou oculaire, rechercher la mélanine dans les urines).

Explorations

1. Tests hépatiques : augmentation de la gamma-GT, des phosphatases alcalines, parfois des transaminases.

2. Augmentation de l'antigène carcino-embryonnaire au-dessus de 10 ng/ml (80 % des cas). Augmentation du CA 19-9 (cancer du pancréas).

3. *Échotomographie* : foie hétérogène (nodules souvent hypoéchogènes ou « en cocarde » avec zone de nécrose centrale).

4. Scanographie ou imagerie par résonance magnétique : nodules, souvent multiples, non hypervascularisés.

5. Biopsie (sous échographie).

Traitement

1. Souvent palliatif : chimiothérapie. L'exérèse est possible si la tumeur est localisée, avec une survie de 30 à 50 % à 5 ans.

2. Cas particuliers :

a) cancer thyroïdien : iode radioactif ;

b) carcinoïde et autres tumeurs endocrines : exérèse plus souvent indiquée (évolution lente), chimiothérapie (cisplatine, étoposide).

ADÉNOMES HÉPATOCELLULAIRES

Souvent chez la femme. Tumeur bénigne formée d'hépatocytes normaux, bien limitée, parfois encapsulée. Fréquence augmentée par les contraceptifs oraux (œstrogènes), les stéroïdes anabolisants et androgéniques et au cours de la glyco-génose de type I. Transformation en carcinome hépatocellulaire rare si unique, possible si volumineux ou multiples (polyadénomatose : plus de 10 adénomes).

Diagnostic

1. Découverte fortuite d'échographie le plus souvent.

2. Rarement à l'occasion de symptômes (douleurs, hémorragie intra-péritonéale, hépatomégalie).

Explorations

1. Tests hépatiques et alpha-fœtoprotéine normaux.

2. Échographie. Scanographie, imagerie par résonance magnétique : nodule hypervascularisé de 1 à 20 cm, souvent d'aspect hétérogène.

Traitement

1. Tumeur de moins de 3 cm : surveillance par échographie annuelle.

2. Tumeur de plus de 3 cm : exérèse chirurgicale en raison du risque de carcinome hépatocellulaire.

3. Envisager la transplantation hépatique en cas d'adénomes volumineux, ou augmentant de taille, ou en cas d'élévation de l'alpha-fœtoprotéine, faisant craindre une transformation néoplasique.

FIBROSE HÉPATIQUE CONGÉNITALE

Syn : fibro-angio-adénomatose biliaire. Maladie génétique, autosomique, récessive. Lésion histologique : fibrose portale et prolifération des canaux biliaires des espaces portes. Parfois dilatations macroscopiques des voies biliaires intra-hépatiques (maladie de Caroli).

Diagnostic

1. Hypertension portale isolée (hémorragies digestives), angiocholite isolée, ou association des deux.

2. Dans la majorité des cas, présence d'une ectasie tubulaire précalicelle à l'échographie (voir p. 864) ou association à une polykystose rénale (voir p. 868).

Traitement

Bêtabloquants pour prévenir les hémorragies digestives. Si échec : traitement endoscopique des varices œsophagiennes ou gastriques.

SCLÉROSE HÉPATO-PORTALE

Syn : hypertension portale essentielle. Maladie de cause généralement inconnue, parfois associée à une affection thrombogène (voir Syndrome de Budd-Chiari, p. 654 et Thrombose portale, p. 655). Parfois : hypervitaminose A, intoxication par l'arsenic ou le chlorure de vinyle. Lésion histologique : fibrose portale et péricusoidale isolée, parfois très discrète, sans lésions biliaires ni hépatocytaires, sans nodules de régénération.

Diagnostic

1. Hypertension portale isolée (hémorragies digestives) sans insuffisance hépatocellulaire.
2. Thrombose portale associée environ une fois sur deux.

Traitement

Bêtabloquants pour prévenir les hémorragies digestives. Si échec : traitement endoscopique des varices œsophagiennes ou gastriques.

HYPERPLASIE NODULAIRE RÉGÉNÉRATIVE

Lésion caractérisée par des nodules de régénération diffus, sans fibrose. Cause inconnue, mais association fréquente avec une maladie vasculaire (insuffisance cardiaque) ou parfois une maladie thrombogène (voir Syndrome de Budd-Chiari, p. 654 et Thrombose portale, p. 655).

Diagnostic

Hypertension portale avec hémorragies digestives sans insuffisance hépatocellulaire.

Traitement

Bêtabloquants pour prévenir les hémorragies digestives. Si échec : traitement endoscopique des varices œsophagiennes ou gastriques.

HYPERPLASIE NODULAIRE FOCALE

Lésion bénigne formée d'îlots d'hépatocytes entourés de fibrose, comportant en outre, un pédicule fibreux et vasculaire central contenant des canaux biliaires. Sans relation connue avec les contraceptifs.

Diagnostic

Découverte souvent fortuite, lors d'une échographie.

Explorations

Imagerie par résonance magnétique. Éventuellement : biopsie hépatique (sous échographie).

Traitement

Si diagnostic certain : abstention (pas de risque de carcinome hépatocellulaire). Surveillance inutile (jamais de dégénérescence maligne). En cas de doute ou de douleurs certainement liées à la tumeur : exérèse chirurgicale.

ANGIOME HÉPATIQUE

Syn : hémangiome. Tumeur vasculaire bénigne due à une prolifération de tissu embryonnaire. Très fréquent (2 à 4 % chez l'adulte).

Diagnostic

1. Découverte généralement fortuite, lors d'une échographie (image hyperéchogène intra-hépatique).
2. Rarement à l'occasion de douleurs (thrombose intra-tumorale).

Explorations

Échographie, scanographie (angioscanner), *imagerie par résonance magnétique*. Biopsie à l'aiguille contre-indiquée.

Traitement

Abstention, même en cas d'angiome volumineux, s'il est asymptomatique. Surveillance inutile (jamais de dégénérescence maligne). Exérèse chirurgicale uniquement dans les formes très symptomatiques (douleurs).

KYSTE HÉPATIQUE SIMPLE

Syn : kyste biliaire. Formation kystique bénigne bordée par un épithélium biliaire et contenant une solution d'électrolytes, notamment de bicarbonates, sans bilirubine, ne communiquant pas avec les voies biliaires. Très fréquent (3 à 4 % chez l'adulte). Multiple dans la moitié des cas. Peut se compliquer rarement d'hémorragie intra-kystique ou d'infection, très exceptionnellement de dégénérescence maligne.

Diagnostic

Habituellement asymptomatique. Parfois douleurs de l'hypocondre droit.

Explorations

1. Échotomographie : image arrondie, anéchogène, sans paroi et sans cloisons. Renforcement postérieur. Aucun autre examen d'imagerie n'est habituellement indiqué.
2. Faire systématiquement une sérologie d'hydatidose.

Traitement

1. Formes asymptomatiques : aucun traitement. Surveillance inutile.
2. En cas de gêne importante ou de douleurs : fenestration du dôme du kyste par coelioscopie ou laparotomie, ou ponction avec injection de produit sclérosant (alcool) si la fenestration est contre-indiquée.

KYSTE HYDATIQUE DU FOIE

Voir Hydatidose, p. 815.

AMIBIASE HÉPATIQUE

Voir Amibiase hépatique, p. 825.

ABCÈS NON AMIBIEN DU FOIE

Collection suppurée du foie, à l'exclusion des infections des cavités préexistantes. Le plus souvent à germes Gram négatifs et compliquant une infection biliaire, un foyer abdominal, en particulier diverticules coliques ou sigmoïdiens infectés (voie portale), une appendicite, une maladie de Crohn, une rectocolite ou une septicémie (voie artérielle). Pas de « porte d'entrée » apparente dans 20 à 40 % des cas.

Diagnostic

1. Douleurs de l'hypocondre droit. Hépatomégalie douloureuse.
2. Signes d'infection générale : fièvre, asthénie, amaigrissement.

Explorations

1. Hyperleucocytose et polynucléose franches.
2. L'échotomographie montre une zone hypoéchogène à bords peu nets.
3. La scanographie permet une localisation plus précise.
4. Ponction échoguidée pour examen bactériologique.

Traitement

1. Antibiotiques à large spectre, puis adaptés au germe.
2. En cas de persistance de la fièvre et des douleurs au-delà de 8 jours : drainage transcutané. En cas d'échec : drainage chirurgical.
3. Traitement éventuel de la cause (diverticulite sigmoïdienne, lithiase biliaire, foyer abdominal).

HYPERBILIRUBINÉMIES HÉRÉDITAIRES

Affections génétiques, se traduisant par un ictère chronique, sans cholestase, sans cytolyse, sans insuffisance hépatocellulaire, sans hémolyse.

I. MALADIE DE GILBERT

Fréquence estimée à 3-5 % dans la population générale. Cause : déficit en bilirubine glucuronyltransférase (mutation du promoteur du gène de l'enzyme). Transmission récessive.

Diagnostic

1. Ictère à bilirubine exclusivement non conjuguée (urine claire). Tests hépatiques normaux.
2. En principe, absence d'hyperhémolyse. En fait, hyperhémolyse souvent associée, favorisant l'ictère.
3. Histologie hépatique normale.

Traitement

Diminution possible de l'ictère par le phénobarbital ou le méprobamate (en cas d'ictère gênant). Activité physique et alimentation normales. Pronostic excellent.

II. MALADIE DE CRIGLER-NAJJAR

Ictère néonatal dû à un déficit complet (type 1) ou incomplet (type 2) en bilirubine glucuronyltransférase (mutation du gène de l'enzyme). Lorsque le déficit est complet, la bilirubinémie n'est pas modifiée par le phénobarbital ; lorsqu'il est incomplet, la bilirubinémie est diminuée par le phénobarbital. Transmission récessive.

Diagnostic

1. Ictère à bilirubine non conjuguée survenant chez le nouveau-né.
2. Tests hépatiques normaux (en dehors de la bilirubine).

Complications

Peut entraîner des lésions nerveuses irréversibles (encéphalopathie bilirubinique) lorsque la bilirubinémie est très élevée (plus de 150 $\mu\text{mol/l}$).

Traitement d'urgence

Exsanguino-transfusion. Ultérieurement et selon les cas, envisager une transplantation hépatique (type 1), ou une photothérapie continue associée au phénobarbital (type 2).

III. SYNDROME DE DUBIN-JOHNSON

Trouble de l'excrétion de la bilirubine conjuguée par l'hépatocyte (mutation du gène *ABCC2* codant le transporteur canaliculaire de la bilirubine : MRP2).

Diagnostic

1. Ictère à bilirubine conjuguée et non conjuguée.
2. Présence d'un pigment noir dans les hépatocytes à la biopsie hépatique.

Pronostic

Excellent. Pas de traitement.

IV. SYNDROME DE ROTOR

Trouble du transport de la bilirubine dans l'hépatocyte.

Diagnostic

1. Ictère à bilirubine conjuguée et non conjuguée.
2. Histologie hépatique normale. Absence de pigment dans les hépatocytes.

Pronostic

Excellent. Pas de traitement.

SYNDROME D'ALAGILLE

Syn : dysplasie artério-hépatique. Dû à une mutation du gène *Jagged* dans 60 % des cas. Caractérisé par une cholestase due à une paucité des canaux biliaires interlobulaires, évoluant rarement vers une cirrhose.

Diagnostic

Basé sur :

1. Ictère avec prurit, apparaissant généralement vers 6 à 12 mois, permanent.
2. Associé à diverses malformations : sténose de l'artère pulmonaire, vertèbres en ailes de papillon, embryotoxon postérieur et faciès triangulaire particulier.

Traitement

Acide ursodésoxycholique, vitamines A, D, E et K ; dans les formes graves (cirrhose décompensée, prurit très sévère), envisager la *transplantation hépatique*.

CHOLESTASES INTRA-HÉPATIQUES FAMILIALES PROGRESSIVES

Cholestases survenant souvent chez le nouveau-né ou l'enfant, parfois chez l'adulte jeune. Rares. Dues à des mutations de transporteurs canaliculaires :

1. *La CIFP de type 1* (ou *maladie de Byler*) : mutation du gène *ATP8B1* codant la protéine FIC1 transportant des aminophospholipides dans la bile.
2. *La CIFP de type 2* : mutation du gène *ABCB11* codant le transporteur canaliculaire des acides biliaires.
3. *La CIFP de type 3* : mutation du gène *ABCB4* codant le transporteur des phospholipides usuels dans la bile (protéine MDR3).

Diagnostic

Ictère cholestatique, avec prurit d'abord intermittent, puis permanent.

Explorations

1. Phosphatases alcalines augmentées.
2. Gamma-GT normale (types 1 et 2) ou augmentée (type 3).
3. Biopsie du foie : fibrose puis cirrhose biliaire.

Traitement

L'acide ursodesoxycholique peut entraîner une amélioration et ralentir l'évolution. En cas de cirrhose décompensée : transplantation hépatique.

CHOLESTASE RÉCURRENTE BÉNIGNE

Épisodes de cholestase débutant trois fois sur quatre avant la 20^e année. Origine génétique : mutation du gène *FIC1* ou *ATP8B1* codant pour le transporteur canaliculaire des aminophospholipides (comme dans la maladie de Byler).

Diagnostic

Prurit intense, ictère. La durée de chaque épisode est de 2 semaines à 1 an. L'intervalle entre chaque épisode varie de 6 mois à 10 ans.

Explorations

1. Élévation souvent marquée des phosphatases alcalines, modérées des transaminases. Gamma-GT souvent normale.
2. Normalité complète entre chaque épisode.

Traitement

Cholestyramine pendant les poussées.

CHOLESTASE INTRA-HÉPATIQUE DE LA GROSSESSE

Syn : cholestase récurrente gravidique. Fréquence 1 sur 2 000 à 8 000 grossesses. Due, dans certains cas, à une mutation du gène *ABCB4* codant le transporteur canaliculaire des phospholipides, la protéine MDR3, ou à une mutation d'autres transporteurs canaliculaires. Pronostic maternel excellent, Pronostic fœtal : avortement ou accouchement prématuré fréquents (un tiers des cas).

Diagnostic

Cholestase (prurit, plus rarement ictère), survenant pendant le 3^e trimestre (cas les plus précoces : 6^e semaine) de la grossesse, disparaissant immédiatement après l'accouchement (2 à 15 jours), pouvant récidiver aux grossesses ultérieures ou lors de l'administration de contraceptifs oraux oestroprogestatifs.

Explorations

Élévation marquée des phosphatases alcalines, élévation possible des transaminases. Gamma-GT souvent normale, élevée dans 10 à 15 % des cas.

Traitement

Cholestyramine. Acide ursodésoxycholique. En cas de prurit résistant : plasmaphèreses.

Discuter le déclenchement de l'accouchement dès que possible (37-38 semaines).

STÉATOSE HÉPATIQUE AIGÜE DE LA GROSSESSE

Syn : syndrome de Sheehan. Rare (1 pour 10 000 grossesses). La lésion est une stéatose microvésiculaire (spongiocytaire). Pronostic maternel et fœtal : bon si le diagnostic est précoce et la césarienne effectuée d'urgence (mortalité maternelle et fœtale inférieure à 10 %) ; mauvais si le diagnostic est tardif (décès fréquent de la mère et de l'enfant). Formes bénignes (sans encéphalopathie) possibles. Habituellement, pas de récurrence lors des grossesses ultérieures.

Diagnostic

Survient toujours après la 30^e semaine de la grossesse, le plus souvent chez une primipare. Caractérisée par des vomissements, des douleurs abdominales, une polydypsie, puis un ictère et une insuffisance hépatocellulaire grave avec encéphalopathie. Prurit possible. Souvent associée à une toxémie gravidique.

Explorations

Augmentation des transaminases, de la créatinine et de l'uricémie.

Traitement

Césarienne d'urgence.

ICTÈRE DES VOMISSEMENTS DE LA GROSSESSE

Syn : Hyperemesis gravidarum. Mécanisme inconnu.

Diagnostic

Ictère à bilirubine conjuguée, survenant au début de la grossesse, en cas de vomissements abondants.

Explorations

Tests hépatiques modérément perturbés. Pas d'insuffisance hépatocellulaire.

Traitement

Symptomatique des vomissements, repos, réhydratation, sédatifs. Récurrence en cas de reprise des vomissements.

FOIE CARDIAQUE

Manifestations hépatiques dues à une cardiopathie. Secondaires à une élévation de la pression auriculaire droite (foie congestif : insuffisance ventriculaire droite ; valvulopathies tricuspidiennes ; péricardite aiguë ou constrictive) ou à une diminution du débit cardiaque (foie ischémique : cardiomyopathie aiguë, troubles du rythme sévères, collapsus cardiovasculaire, insuffisance cardiaque gauche).

Diagnostic

Basé sur :

1. Foie congestif :

a) une hépatomégalie, ferme douloureuse spontanément et à la palpation, siège parfois d'une expansion synchrone au poulx avec reflux hépato-jugulaire ;

b) des signes périphériques d'insuffisance cardiaque.

2. Foie ischémique : une insuffisance hépatocellulaire aiguë avec ictère.

Explorations

1. Élévation des *transaminases* possible, supérieure à 50 fois la normale en cas de foie ischémique (SGOT plus que SGPT).
2. Élévation de la pression veineuse au-dessus de 10 cm d'eau ; élévation de la pression auriculaire droite au cathétérisme cardiaque.
3. Échotomographie : hépatomégalie avec dilatation des veines sus-hépatiques et de la veine cave inférieure.
4. Biopsie hépatique : lésions de congestion centro-lobulaires. Nécrose centro-lobulaire en cas de foie ischémique. La biopsie percutanée est dangereuse (risque accru d'hémopéritoine).

Principales complications

Ictère possible, surtout en cas de foie ischémique. Ascite habituellement riche en protéines (plus de 30 g/l). « Cirrhose » cardiaque si l'évolution se prolonge.

Traitement

Celui de l'insuffisance cardiaque (voir p. 467).

SYNDROME DE BUDD-CHIARI

Obstruction des troncs des veines sus-hépatiques. Principales causes : a) thrombose crurique favorisée par une thrombophilie constitutionnelle (voir p. 740) ou acquise, prise de contraceptifs oraux ; b) envahissement néoplasique (cancer du foie, cancer du rein) ; c) rarement à un « diaphragme » congénital ou acquis. Évolution *aiguë*, ou, plus souvent, *chronique*.

Diagnostic

1. Forme aiguë : douleurs et distension abdominale avec transaminases très élevées (« hépatite douloureuse »).
2. Rapidement : ascite, parfois riche en protéines (> 20 g/l), hépatomégalie, parfois sensible, sans reflux hépato-jugulaire, splénomégalie ; œdème des membres inférieurs si obstruction de la veine cave inférieure associée. Ictère absent ou modéré.
3. Formes asymptomatiques dans 20 % des cas.

Explorations

1. Élévation des transaminases, des phosphatases alcalines. Allongement du temps de Quick.
2. Échotomographie : hypertrophie fréquente du lobe de Spigel. Une ou plusieurs veines sus-hépatiques non visibles ou sténosées.
3. Imagerie par résonance magnétique : absence de visualisation des veines sus-hépatiques, circulation collatérale, anomalies du signal intra-hépatique (troubles de perfusion). Permet une excellente visualisation de la veine cave inférieure.
4. Cathétérisme sus-hépatique et veinographie sus-hépatique : occlusion d'une ou plusieurs veines sus-hépatiques, circulation collatérale.
5. Biopsie hépatique : nécrose et congestion autour des veines centro-lobulaires. Fibrose en cas de lésions anciennes.
6. Rechercher une *maladie thrombogène* ou un facteur favorisante.

Traitement

1. Traitement anticoagulant.
2. Contrôle de l'ascite (régime désodé, diurétiques).

3. Sténose de plus de moins de 3 cm : angioplastie intra-luminale avec mise en place d'un tuteur. Sténose de plus de 3 cm : anastomose porto-cave intra-hépatique transjugulaire (TIPS).

4. Formes graves ou échec des traitements précédents : envisager une *transplantation hépatique*.

MALADIE VEINO-OCCLUSIVE DU FOIE

Obstruction des veinules sus-hépatiques de petit et moyen calibre (les troncs veineux sont normaux). Causes déclenchantes : a) ingestion d'infusions de plantes (*Senecio*, *Crotalaria*, *Heliotropium*) contenant des alcaloïdes de la pyrrolizidine : Jamaïque, Antilles, Afrique noire et Afrique du Nord, Moyen-Orient ; b) radiothérapie hépatique ; c) chimiothérapie antimitotique : azathioprine, mitomycine, carmustine, thioguanine, anc. : uréthane ; d) greffe allogénique de moelle osseuse (rôle de la radiothérapie et de la chimiothérapie) : début 1 à 2 semaines après la greffe.

Diagnostic

Douleurs abdominales. Hépatomégalie, ascite, parfois ictère.

Explorations

1. Augmentation des transaminases.
2. Échographie-Doppler : diminution du flux sanguin des veines sus-hépatiques et porte (à la phase aiguë).
3. Biopsie hépatique : lésions des veinules sus-hépatiques, congestion et nécrose centro-lobulaires.

Évolution

Variable et imprévisible : aggravation et décès par insuffisance hépatocellulaire, régression complète (notamment dans les cas dus à une radiothérapie), ou constitution d'une cirrhose avec ascite.

PÉLIOSE HÉPATIQUE

Présence de lacunes de 1 mm à 2 cm, bordées par des hépatocytes, sans topographie particulière, constituées par des sinusoides dilatés. Causes : a) maladies chroniques : tuberculose, cancers, maladie de Hodgkin, maladie de Crohn ; b) médicaments : androgènes, stéroïdes anabolisants, azathioprine (après transplantation rénale), contraceptifs oraux (dilatation sinusoidale périportale) ; c) toxiques : chlorure de vinyle, hypervitaminose A.

Diagnostic

Découverte histologique, ou à l'occasion d'une hépatomégalie, parfois d'une hypertension portale.

THROMBOSE PORTALE

Conséquence : a) d'une affection thrombogène (voir Thrombophilie, p. 740) ; b) d'un foyer infectieux dans le territoire splanchnique (appendicite, diverticulite, maladie inflammatoire de l'intestin), responsable parfois d'une thrombophlébite aiguë (pyléphlébite) ; c) d'une infection ou d'une manipulation de la veine ombilicale chez le nouveau-né ; d) d'un envahissement néoplasique en cas de carcinome hépatocellulaire (thrombose néoplasique). Entraîne une hypertension portale et le développement d'une circulation veineuse collatérale vers le foie dans le pédicule hépatique (cavernome portal).

Diagnostic

Hémorragies digestives par hypertension portale. Splénomégalie.

Explorations

1. Tests hépatiques normaux. Parfois augmentation des phosphatases alcalines (compression des voies biliaires par le cavernome).
2. Hémogramme : thrombopénie, leucopénie, anémie (hypersplénisme).
3. Échographie-Doppler et scanographie : montrent l'étendue de la thrombose et le cavernome (circulation collatérale autour de la veine thrombosée).
4. Endoscopie œsogastrique : recherche de varices œsophagiennes.

Traitement

1. Anticoagulants (notamment en cas d'affection thrombogène).
2. S'il y a des varices œsophagiennes : bêtabloquants (prévention des hémorragies digestives).
3. En cas d'hémorragies digestives : ligature élastique des varices œsophagiennes ou sclérothérapie.

FOIE POLYKYSTIQUE

Maladie héréditaire, à transmission autosomique dominante (mutation du gène *PKD1* dans 85 % des cas, ou du gène *PKD2*), caractérisée par la présence de kystes macroscopiques principalement dans le foie et les reins. Les kystes ne communiquent pas avec les voies biliaires. Les kystes rénaux précèdent toujours les kystes hépatiques. Il n'y a ni hypertension portale, ni angiocholite.

Diagnostic

Basé sur l'hépatomégalie, souvent importante, irrégulière et dure.

Explorations

1. Tests hépatiques habituellement normaux.
2. Échotomographie : zones hépatiques anéchogènes multiples et bien limitées ; signes de polykystose rénale.
3. Imagerie par résonance magnétique : recherche d'un anévrisme artériel intracrânien (10 % des cas).

Principales complications

Infection d'un ou plusieurs kystes (du foie ou du rein) : tableau d'abcès. Insuffisance rénale (voir Rein polykystique, p. 868).

Rarement : compression des voies biliaires ou des veines sus-hépatiques ou porte.

Traitement

1. En cas de gêne importante : exérèse des segments les plus atteints associée à une fenestration des kystes restants.
2. En cas d'infection : antibiotiques ; si nécessaire : drainage chirurgical.
3. En cas de dénutrition importante : envisager une transplantation hépatique (associée à une transplantation rénale).

COLIQUE HÉPATIQUE

Syn : douleur biliaire. Douleur en rapport avec une distension aiguë des voies biliaires (vésicule ou voie biliaire principale). Causes : lithias vésiculaire ou cholédocienne (98 % des cas), ampullome vatérien, parasitoses (distomatose), tumeurs bénignes (2 % des cas).

Diagnostic

Basé sur les caractères de la douleur :

1. Épigastrique (2 cas sur 3) ou sous-costale droite, irradiant en arrière et vers l'épaule droite.
2. Inhibant l'inspiration profonde.
3. Vive (« pathétique »), stable, durant 30 minutes à 6 heures.
4. Accompagnée souvent de nausées et vomissements.

Principales complications

Celles de la lithiasé :

1. Origine vésiculaire : cholécystite aiguë.
2. Origine cholédocienne : fièvre (angiocholite), ictère (obstruction de la voie biliaire principale).

Traitement

1. Atropine (0,5 mg, par voie sous-cutanée) ; antispasmodiques de synthèse : tiémonium, phloroglucinol.
2. Péthidine (0,1 g), morphine (0,01 g) ou buprénorphine (0,3 mg) si antispasmodiques inefficaces.

LITHIASÉ VÉSICULAIRE

Calculs le plus souvent de cholestérol ou mixtes (80 %). Origine : formation par le foie d'une bile sursaturée en cholestérol, entraînant la précipitation de cristaux de cholestérol (« nucléation »), puis la formation des calculs macroscopiques. Prédisposition génétique, notamment en cas de mutation du gène *ABCB4* (voir p. 652). Facteurs favorisants : obésité, grossesses, œstrogènes, clofibrate et dérivés, maladies ou résection de l'iléon terminal (maladie de Crohn). Plus rarement, lithiasé pigmentaire primitive ou secondaire à une hémolyse chronique ou une cirrhose (20 %).

Diagnostic

1. Souvent aucun signe clinique (lithiasé asymptomatique : 20 à 25 % des autopsies de routine ; 80 % de l'ensemble des lithiases). Découverte fortuitement lors d'une échographie pour une autre raison.
2. Colique hépatique.
3. Signes de cholécystite chronique : douleurs épigastriques et sous-costales droites. Signe de Murphy (douleur à la palpation de la région vésiculaire avec inhibition respiratoire), peu spécifique.
4. La dyspepsie n'a aucun rapport avec la lithiasé vésiculaire.

Examens complémentaires

1. Tests hépatiques normaux.
2. Échotomographie : images échogènes vésiculaires avec « cônes » d'ombre acoustique, mobiles aux changements de position.

Principales complications

1. Cholécystite aiguë.
2. Iléus biliaire (occlusion intestinale aiguë par calcul, après fistule cholécysto-intestinale).
3. Lithiasé cholédocienne.
4. Hydrocholécyste par obstruction du canal cystique.

5. Cancer de la vésicule (0,2 à 0,4 % des autopsies, lithiase associée dans 90 % des cas). Diagnostic habituellement opératoire. Mauvais pronostic, car généralement inextirpable chirurgicalement.

Traitement

1. *Chirurgical*, le plus souvent.

Cholécystectomie le plus souvent par voie coelioscopique sous anesthésie générale, en cas de calculs donnant lieu à des symptômes ou des complications (coliques hépatiques fréquentes, cholécystite chronique, cholécystite aiguë, lithiase cholédocienne). Ne pas poser l'indication en cas de symptômes non spécifiques (dyspepsie) non liés à la lithiase. L'hospitalisation dure de 2 à 4 jours. La lésion accidentelle d'une voie biliaire constitue la principale complication. Dans certains cas, une conversion en laparotomie est nécessaire.

2. *Médical*.

La dissolution des calculs par acide ursodésoxycholique (500 à 600 mg/j, per os) exige quatre conditions : calculs peu symptomatiques (coliques hépatiques peu fréquentes), non calcifiés, dans une vésicule fonctionnelle (normale à l'échographie), et de moins de 15 mm. La dissolution est obtenue en 6 à 18 mois dans 60 %. Des récurrences surviennent dans 50 % des cas entre 5 à 10 ans. Le traitement médical est indiqué de préférence chez les personnes âgées ou chez les patients ayant un risque opératoire élevé.

3. Lithiase asymptomatique : pas de traitement.

CHOLÉCYSTITES AIGÜES

Secondaires le plus souvent à l'obstruction du canal cystique par un calcul. Les lésions vésiculaires sont initialement d'origine chimique, parfois ischémiques (cholécystite gangréneuse), ou secondairement infectées (pyocholécyste). Rarement : cholécystite aiguë alithiasique (secondaire à une intervention chirurgicale, un traumatisme, ou au cours du SIDA).

Diagnostic

Basé sur :

1. La douleur sous-costale droite ou épigastrique, intense, durant plus de 6 heures.
2. La défense ou contracture pariétale.
3. La fièvre (38 à 39 °C), importante en cas de pyocholécyste.

Examens complémentaires

1. Hyperleucocytose avec polynucléose.
2. Échotomographie : calculs, épaissement et œdème (double contour) de la paroi vésiculaire. Parfois, image du calcul bloqué dans le collet vésiculaire. Douleur au passage de l'appareil. Permet le diagnostic dans 95 % des cas.

Principales complications

1. Nécrose vésiculaire (cholécystite gangréneuse) et infection vésiculaire (pyocholécyste) ou sous-hépatique (abcès).
2. Rupture dans le péritoine (péritonite biliaire), dans le tube digestif (fistule) avec possibilité d'iléus biliaire.

Traitement

1. Repos au lit, diète, aspiration gastrique si vomissements abondants.
2. Antalgiques : péthidine, morphine, buprénorphine.
3. Antibiotiques : ampicilline, céphalosporines, gentamycine.
4. Rééquilibration hydroélectrolytique.
5. Traitement chirurgical : a) si le traitement médical est efficace (douleur, signes locaux, fièvre) : cholécystectomie après 24 ou 48 heures ; b) si le traitement est inefficace, menace de cholécystite gangréneuse : cholécystectomie immédiate, effectuée le plus souvent par coelioscopie.

LITHIASSE DU CHOLÉDOQUE

Habituellement due à la migration des calculs vésiculaires.

Diagnostic

Basé sur :

1. Les douleurs épigastriques ou sous-costales droites (75 % des cas).
2. La fièvre et les frissons, témoins de l'angiocholite.
3. L'ictère obstructif, avec urines foncées, selles décolorées, parfois prurit.
4. Formes totalement latentes de découverte échographique.

Explorations

1. Syndrome de cholestase, avec augmentation de la bilirubine conjuguée, phosphatases alcalines élevées et transaminases normales ou peu élevées. Possibilité d'élévation importante des transaminases (plus de 10 fois la normale), notamment en cas d'angiocholite.
2. Hyperleucocytose et polynucléose.
3. Hémoculture : parfois positive (germes Gram négatif).
4. Échotomographie : lithiasse vésiculaire ; dilatation de la voie biliaire principale, parfois des voies biliaires intrahépatiques (peuvent manquer au début).
5. Écho-endoscopie ou cholangio-IRM : pour confirmer le diagnostic si patient jeune et intervention chirurgicale envisagée.
6. Cholangiographie rétrograde endoscopique : si patient âgé, ou risque opératoire élevé et sphinctérotomie endoscopique envisagée.

Principales complications

1. Septicémie, généralement à bacilles Gram négatif, avec éventuellement collapsus cardiovasculaire et insuffisance rénale.
2. Cirrhose biliaire secondaire, rare, en cas d'obstruction biliaire prolongée.

Traitement

Discuté. Trois possibilités :

1. Traitement *chirurgical* par laparotomie : cholécystectomie et ablation des calculs de la voie biliaire principale, complétée éventuellement par un drainage biliaire externe (drain en T de Kehr). Indiqué chez le sujet jeune à risque opératoire faible.
2. Traitement *endoscopique* : sphinctérotomie endoscopique et ablation des calculs de la voie biliaire principale. Cholécystectomie,

éventuellement, dans un deuxième temps. Indiqué principalement chez le sujet âgé ou à risque opératoire élevé.

3. Traitement *cœlioscopique* : cholécystectomie cœlioscopique et ablation des calculs de la voie biliaire principale dans le même temps. Réservé aux centres très spécialisés.

Cas particulier de la lithiase cholédocienne après cholécystectomie : sphinctérotomie endoscopique.

LITHIASSE INTRA-HÉPATIQUE

Calculs en amont de la convergence des canaux hépatiques.

1. *Primitive* : les calculs se forment directement dans les voies biliaires intra-hépatiques. Le plus souvent cholestéroliques.

2. *Secondaire* : par migration de calculs vésiculaires, ou en amont d'une sténose biliaire, d'une anastomose bilio-digestive chirurgicale, ou secondaire à une maladie des voies biliaires (cholangite sclérosante, maladie de Caroli), parasitose. Le plus souvent pigmentaires bruns (bilirubinate de calcium).

I. CALCULS CHOLESTÉROLIQUES

Souvent dus à une mutation du gène *ABCB4* codant pour la protéine MDR3 (voir p. 652).

Biologiquement : forte augmentation de la gamma-GT. Le syndrome est désigné sous le nom de LPAC (*low phospholipid-associated cholestasis and cholelithiasis*).

Diagnostic

Basé sur :

1. Un début précoce (avant 40 ans)
2. Les douleurs biliaires, avec angiocholite, parfois pancréatite, récidivant *après cholécystectomie*.
3. Des antécédents familiaux de lithiase biliaire.
4. Un antécédent de cholestase gravidique.

Explorations

1. Échographie : nombreux calculs dans des voies biliaires intra-hépatiques parfois dilatées. Images en « queue de comète » sur les voies biliaires. *Twinkling* (scintillement) à l'examen Doppler.
2. Recherche d'une mutation du gène *ABCB4*.
3. Enquête familiale.

Traitement

Acide ursodésoxycholique : très efficace sur les symptômes. Permet parfois une régression des calculs.

II. CALCULS PIGMENTAIRES

Le plus souvent secondaires à une maladie ou à une intervention sur les voies biliaires (anastomose bilio-digestive, sténose, cholangite, parasites), une hémolyse chronique.

Diagnostic

Angiocholite (95 % des cas) : fièvre, frissons, ictère.

Explorations

1. Augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases.
2. Échographie : nombreux calculs intra-hépatiques. Voies biliaires souvent anormales (épaississement pariétal) et dilatées.

3. Scanographie et cholangio-IRM.
4. Cholangiographie rétrograde endoscopique si une intervention est envisagée.

Traitement

Drainage biliaire et antibiothérapie en cas d'angiocholite.

1. Lithiase *localisée* : résection du territoire atteint.
2. Lithiase *diffuse* : traitements non chirurgicaux : ablation des calculs par voie endoscopique ou transhépatique, antibiothérapie prolongée. En cas d'échec, discuter une transplantation hépatique.

CANCER DE LA RÉGION AMPULLAIRE

Syn : ampullome vatérien.

Diagnostic

Ictère obstructif variable, angiocholite possible avec parfois méléna ; souvent tableau voisin de celui du cancer de la tête du pancréas : douleurs de l'hypocondre droit, amaigrissement, prurit.

Explorations

1. Échotomographie : dilatation de la voie biliaire principale et des voies biliaires intra-hépatiques. Montre rarement la tumeur.
2. Imagerie par résonance magnétique, cholangio-IRM et/ou échoendoscopie : permettent souvent de voir la lésion et de déterminer son étendue.
3. Cholangiographie rétrograde endoscopique : en cas de doute persistant. Permet une biopsie.

Traitement

Exérèse assez souvent possible (duodéno-pancréatectomie céphalique). La survie à 5 ans est de 40 à 50 %.

CANCER DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE

Principales localisations : canal hépatique droit ou gauche, convergence (cancer du hile ou tumeur de Klatskin), cholédoque.

Diagnostic

Amaigrissement, asthénie ; douleurs de l'hypocondre droit ou épigastriques ; ictère cholestatique avec prurit. Angiocholite dans 20 à 30 % des cas.

Explorations

1. Échotomographie : dilatation des voies biliaires en amont de l'obstacle tumoral.
2. Cholangio-IRM et/ou échoendoscopie : peuvent montrer la lésion.
3. Cholangiographie rétrograde ou transhépatique pré-opératoires : parfois nécessaires pour montrer la localisation et l'étendue de la lésion.
4. Tomographie par émission de positons (PET-scan) : intéressante, mais possibilité de faux positifs.

Traitement

1. Résection chirurgicale de la tumeur suivie d'une anastomose bilio-digestive, parfois complétée par une hépatectomie partielle pour les tumeurs de la convergence. À réaliser dans un centre spécialisé.

2. Si l'exérèse n'est pas possible, drainage biliaire par pose d'une prothèse transtumorale par voie endoscopique rétrograde, ou par voie transhépatique.

CANCER DE LA VÉSICULE BILIAIRE

Complique le plus souvent une lithias vésiculaire, presque toujours après 60 ans.

Diagnostic

Asthénie, douleurs de l'hypocondre droit, amaigrissement, parfois tumeur palpable, ictère en cas d'envahissement de la voie biliaire principale (20 à 30 % des cas). Diagnostic opératoire ou histologique.

Explorations

Echotomographie et scanographie : image de tumeur ou épaississement irrégulier de la paroi vésiculaire.

Traitement

L'exérèse est rarement possible (mauvais pronostic). En cas de découverte histologique après cholécystectomie, proposer une réintervention pour résection du lit vésiculaire et curage ganglionnaire (bon pronostic).

POLYPE CHOLESTÉROLIQUE

Amas de cholestérol et de triglycérides dans les cellules biliaires et les histiocytes de la paroi vésiculaire. Pas de risque de dégénérescence.

Diagnostic

Asymptomatique.

Explorations

Echotomographie : image hyperéchogène appendue à la paroi vésiculaire, non mobile aux changements de position, sans cône d'ombre.

Traitement

Cholécystectomie non indiquée.

CHOLESTÉROLOSE

Syn : maladie de Caroli-Schiff. a) Forme diffuse : infiltration de la paroi vésiculaire par du cholestérol et des triglycérides (dans les cellules biliaires et les histiocytes) ; b) forme polypoïde : polypes cholestéroliques multiples. Pas de risque de dégénérescence.

Diagnostic

Asymptomatique.

Explorations

Échographie : épaississement pariétal localisé ou global de la vésicule biliaire.

Traitement

Cholécystectomie non indiquée.

ADÉNOME VÉSICULAIRE

Tumeur bénigne solide de la paroi vésiculaire, faite de cellules biliaires.

Diagnostic

Asymptomatique.

Exploration

Échotomographie : image isoéchogène, non mobile, sans cône d'ombre.

Traitement

Cholécystectomie indiquée si le diamètre est supérieur à 1 cm, car risque (faible) de cancer vésiculaire.

VÉSICULE PORCELAINE

Calcification totale ou partielle de la paroi vésiculaire secondaire à une cholécystite chronique.

Diagnostic

Calcifications de la paroi de la vésicule visibles à la radiographie sans préparation, à l'échographie ou à la scanographie.

Complication

Risque élevé de cancer vésiculaire.

Traitement

Cholécystectomie.

ADÉNOMYOMATOSE VÉSICULAIRE

Hypertrophie de la musculuse ; invaginations de la muqueuse à travers la musculuse (sinus de Rokitansky-Aschoff) visibles à l'échographie. Associée à une lithiase (cholécystectomie indiquée dans les formes symptomatiques), ou isolée (asymptomatique, cholécystectomie non indiquée).

PANCRÉATITE AIGÜE

Le plus souvent causée par une lithiase biliaire ou l'alcoolisme chronique. Sinon, chercher une cause tumorale maligne ou bénigne. Parfois iatrogène après cholangiopancréatographie rétrograde ou sphinctérotomie endoscopique.

Il existe deux formes : a) œdémateuse, spontanément résolutive dont la mortalité est proche de 0 % ; b) nécrotico-hémorragique dont les risques sont les défaillances multiviscérales et la surinfection. Sa mortalité peut atteindre 20 %.

Diagnostic

1. Douleur, épigastrique haute, irradiant en arrière, rapidement progressive, parfois très intense, iléus réflexe.

2. Signes de défaillances multiviscérales (cardiovasculaire, rénale, pulmonaire, hépatique, cérébrale).

3. Examen abdominal : pas de contracture (contraste entre la violence de la douleur et la pauvreté des signes abdominaux).

4. Lithiase biliaire chez une femme de 60-65 ans, alcoolisme chronique chez un homme de 40-45 ans, tumeur chez un homme ou une femme de plus 60 ans.

Explorations

1. Élévation souvent importante (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale) de la lipasémie (l'amylasémie ne doit plus être dosée).

2. Hyperleucocytose ($10\,000$ à $20\,000/\text{mm}^3$) et hémococoncentration (hématocrite élevé).

3. Hypocalcémie après 1 à 3 jours, hyperglycémie modérée (dans les formes sévères).

4. Élévation parfois importante et transitoire (intérêt d'un dosage précoce) des transaminases (ALAT et ASAT) dans les formes biliaires.

5. Anomalies pancréatiques à la scanographie qui doit être faite d'emblée en cas de doute diagnostique ou à la 48^e heure pour pour le diagnostic de gravité.

Principales complications

1. Défaillance multiviscérale (surtout la première semaine), décès.

2. Tardivement : abcès pancréatique ou péri-pancréatique (principale cause de mortalité), *pseudo-kyste* du pancréas.

Traitement

1. *Médical* :

a) arrêt de la nutrition orale cyclique. Hyperhydratation intraveineuse. Traitement symptomatique du choc et de l'hémococoncentration (plasma, solutions électrolytiques), des éventuels vomissements (aspiration gastrique) ;

b) traitement antalgique (paracétamol, morphine sous-cutanée ou intraveineuse, novocaïne intraveineuse) ;

c) dans les formes graves, mise en place urgente (avant la 48^e heure) d'une nutrition entérale sur sonde gastrique ou duodénale ;

d) antibiotiques : uniquement en cas de surinfection prouvée, jamais en préventif. Anti-enzymes, antisécrétoires gastriques inutiles.

2. *Chirurgical* ou *endoscopique* :

a) de la lithiase biliaire ;

b) d'une complication (nécrose infectée, pseudo-kyste).

PANCRÉATITE CHRONIQUE

Forme la plus fréquente : pancréatite chronique calcifiante. Le plus souvent de cause alcoolique. La lésion associe : a) une fibrose ; b) une dilatation irrégulière des canaux excréteurs ; c) des précipitations de matériel amorphe intracanalair, ultérieurement calcifié (lithiase). Causes rares : auto-immune, hyperparathyroïdie ; obstacle sur les canaux pancréatiques ; familiale (liée parfois à des mutations du gène de la mucoviscidose), post-radiothérapie, idiopathique.

Diagnostic

1. Terrain : homme de 40-45 ans, grand alcoolotabagique depuis plus de 10 ans.

2. Douleurs, épigastriques, sous-costales gauches ou postérieures.

3. Signes d'insuffisance pancréatique (tardivement) : stéatorrhée entraînant une dénutrition modérée ; diabète possible (20 à 30 % des cas).

Explorations

1. Recherche de calcifications pancréatiques au mieux par scanographie.

2. Échographie, scanographie : taille du pancréas parfois augmentée. Images hyperéchogènes (fibrose, calcifications). Dilatations irrégulières des canaux. Pseudo-kystes.

3. Pancréato-IRM qui a remplacé la wirsungographie rétrograde endoscopique : irrégularités du canal de Wirsung (dilatations, sténoses).

Principales complications

1. Poussée aiguë (voir Pancréatite aiguë, p. 663).

2. Cholestase le plus souvent anictérique, due à une compression du cholédoque : doser 1 fois par an la gamma-GT et les phosphatases alcalines.

3. Pseudo-kyste, pouvant donner lieu à une masse palpable, à une cholestase par compression cholédocienne, à une ascite riche en amylase.

4. Hypertension portale, par compression ou thrombose veineuse, avec varices œsophagiennes ou gastriques.

5. Diabète, stéatorrhée (signes tardifs).

Traitement

1. Diététique : suppression de l'alcool et du tabac ; régime pauvre en graisses cuites.

2. En cas de douleurs : antalgiques, parfois majeurs. Si la douleur est difficilement contrôlable, envisager une intervention endoscopique (prothèse pancréatique ou évacuation des calculs) ou chirurgicale (en général, anastomose pancréatico-jéjunale).

3. En cas de pseudo-kyste persistant et volumineux : ponction ou drainage sous imagerie, dérivation kysto-digestive chirurgicale ou endoscopique, plus rarement exérèse partielle.

4. En cas de cholestase persistante : dérivation bilio-digestive.

5. En cas de stéatorrhée, extraits pancréatiques (2 à 6 gélules/j, au milieu des repas).

6. En cas de diabète : insulinothérapie.

CANCER DU PANCRÉAS

Observé habituellement après 60 ans, 2 fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme. Adénocarcinome. Plus rarement : tumeur neuro-endocrine, tumeur intracanalair papillaire et mucineuse, tumeur acineuse, cystadénocarcinome.

Diagnostic

Basé sur :

1. Un ictère progressif, cholestatique avec prurit (pour les cancers de la tête).

2. Des douleurs épigastriques à irradiations dorsales, parfois pseudo-rhumatismales, progressivement croissantes (60 % des cas).

3. Une anorexie et un amaigrissement massif.

4. Une hépatomégalie (de cholestase) et une grosse vésicule (palpable dans 50 à 60 % des cas).

5. L'absence de fièvre.

6. Un diabète récent.

Explorations

1. Hyperbilirubinémie conjuguée ; élévation des phosphatases alcalines et de la gamma-GT ; transaminases normales ou peu élevées.

2. Hyperglycémie et glycosurie possibles.
3. Élévation du CA 19-9 au-delà de 300 U/ml (en dessous de ce seuil, risque de faux positifs).
4. Échotomographie et scanographie : vésicule et voie biliaire principale dilatées. Image de la tumeur hypodense. Dilatation du canal de Wirsung et atrophie de la queue du pancréas. Rechercher des métastases hépatiques et péritonéales. Cytoponction ou biopsie de la tumeur ou des métastases.
5. Écho-endoscopie pancréatique éventuellement avec biopsies.
6. Cholangio-wirsungographie par IRM.

Traitement

Indication chirurgicale formelle si tumeur extirpable et duodéno-pancréatectomie possible. Souvent (plus de 90 % des cas), tumeur inextirpable : traitement palliatif de la douleur, de la compression biliaire, duodénale (traitement le plus souvent endoscopique ou chirurgical), chimiothérapie.

TUMEUR INTRACANALAIRE PAPILLAIRE ET MUCINEUSE DU PANCRÉAS

Syn : TIPMP. Tumeur connue depuis les années 1990 dont la reconnaissance est de plus en plus fréquente, notamment avec le développement de la pancréato-IRM. Histologiquement : polype intracanalair sécrétant un liquide épais. Peut toucher tout ou partie de la glande dans les canaux secondaires ou le canal principal. Risques évolutifs : pancréatites aiguës rares, exceptionnellement sévères, dégénérescence dont la fréquence dépend de la localisation de la tumeur.

Diagnostic

Découverte fortuite, ou poussée de pancréatite aiguë, stéatorrhée. Parfois forme maligne d'emblée.

Explorations

Imagerie par échographie, scanner ou IRM : dilatation des canaux pancréatiques selon la localisation de la tumeur.

Traitement

Surveillance étroite ou chirurgie selon les risques évolutifs.

TUMEURS ENDOCRINES DU PANCRÉAS

Diagnostic important car survie souvent assez longue.

Diagnostic

1. Découverte par un syndrome de masse en cas de tumeur endocrine non sécrétante de plus en plus fréquente.
2. Symptômes dépendants de l'hormone sécrétée :
 - a) insulinoïme : hypoglycémie organique (voir p. 952) ;
 - b) gastrinome : syndrome de Zollinger-Ellison (ulcères digestifs multiples, diarrhée, tumeur du pancréas) (voir p. 585) ;
 - c) tumeurs à polypeptide intestinal vasoactif (VIP) : syndrome de Verner-Morrison ou choléra pancréatique (diarrhée intense pseudo-cholérique) (voir p. 586) ;
 - d) glucagonome : diabète, érythème nécrosant (voir p. 939) ;
 - e) plus rarement, somatostatinoïme (diabète, stéatorrhée), tumeurs à GH-RH (acromégalie), à CRH (syndrome cushingoïde).

Hématologie

par M. Leporrier

Si la terminologie hématologique ne vous est pas familière, consultez la 3^e partie de la PEM : Examens de laboratoire en hématologie.

COMMENT RECONNAÎTRE LA CAUSE D'UNE ANÉMIE ?

Taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/dl chez l'homme, à 12 g/dl chez la femme, à 11 g/dl chez la femme enceinte (voir tableau 223, p. 1601). Ne pas se fier au nombre des hématies qui peut être abaissé sans pour autant constituer une anémie s'il existe une macrocytose nette. L'identification de la cause est basée sur le contexte et l'analyse rigoureuse de l'hémo-gramme.

Diagnostic

1. *Si l'anémie est d'installation brutale*, évoquer une hémorragie extériorisée ou non (notamment digestive ou intrapéritonéale) ou une hémolyse aiguë. Ces cas sont généralement d'identification facile par la présence de signes cliniques et/ou d'un contexte évocateurs.

2. *Préciser le type de l'anémie* par l'analyse des données de l'hémo-gramme :

a) le volume globulaire moyen (VGM) en précise le caractère normocytaire (VGM entre 80 et 100 μ^3), microcytaire (VGM < 80 μ^3) ou macrocytaire (VGM > 100 μ^3) ;

b) la numération des réticulocytes atteste de son caractère régénératif ou non ;

c) la lecture attentive du frottis sanguin peut révéler des anomalies morphologiques érythrocytaires parfois très spécifiques et inapparentes sur les données chiffrées : sphérocytes, schizocytes, drépanocytes, plasmodium... (voir Étude morphologique des hématies, p. 1602) ;

d) se souvenir que les modifications du VGM peuvent être absentes lors des premières semaines de l'anémie, lorsque plusieurs mécanismes sont associés ou lorsque le sujet a été transfusé.

ANÉMIE MICROCYTAIRE

Syn : hypochrome. Volume globulaire moyen < 80 μ^3 . *Attention !* Se souvenir que la carence en fer et l'inflammation ne provoquent de modification du volume globulaire moyen qu'après plusieurs mois. L'anémie résultant de l'un de ces mécanismes est d'abord normocytaire.

Diagnostic

Doser le fer sérique et la capacité de fixation de la transferrine (sidérophiline), ou la ferritine sérique (voir p. 1616).

1. Fer sérique diminué ($< 13 \mu\text{mol/l}$) :

a) capacité totale de fixation de la transferrine augmentée ($> 70 \mu\text{mol/l}$) ou ferritine sérique abaissée ($< 20 \mu\text{g/l}$) : il s'agit d'une anémie secondaire à une *carence en fer* ;

b) capacité totale de fixation de la transferrine normale ou diminuée ($< 70 \mu\text{mol/l}$), ou ferritine sérique augmentée ($< 100 \mu\text{g/l}$) : il s'agit d'une anémie secondaire à un *processus inflammatoire chronique*.

2. Fer sérique normal ou augmenté ($> 13 \mu\text{mol/l}$) : il s'agit d'un *syndrome thalassémique*.

I. ANÉMIE PAR CARENCE MARTIALE

Syn : anémie ferriprive. Les signes cliniques de cette carence sont rarement présents : langue dépaillée, ongles en cupule (koïlonychie), dysphagie sidéropénique de Plummer-Vinson.

Principales causes

Chercher une cause de saignement chronique, généralement digestif ou utérin.

1. Femmes *non ménopausées* : règles abondantes (polypes, fibromes, stérilet, troubles de l'hémostase plus rarement) et maternités expliquent la majorité des carences en fer.

2. Femmes normalement réglées ou ménopausées, et hommes : chercher avec opiniâtreté une cause de saignement digestif, *dont le caractère distillant chronique est surtout le fait des tumeurs malignes*.

3. Chez le sujet jeune : en l'absence de cause, recherche d'un diverticule de Meckel (voir p. 573).

4. N'incriminer l'une des causes suivantes qu'avec réticence :

a) traitement anticoagulant ou par anti-inflammatoire non stéroïdien *exceptionnellement seul responsable*, en réalité favorisant souvent le saignement d'une lésion digestive méconnue ;

b) hernie hiatale : ne saigne que compliquée d'un ulcère peptique ;

c) hémorroïdes : leur responsabilité ne peut être retenue qu'après une enquête complètement négative.

5. Se souvenir que les *dons du sang répétés* peuvent engendrer ou aggraver une carence martiale latente, en particulier chez les femmes réglées.

6. Sont exceptionnelles : les pertes de fer par épistaxis à répétition (maladie de Rendu-Osler), par hémosidérose pulmonaire (idiopathique ou dans le cadre d'un syndrome de Goodpasture), par hémosidérinurie chronique (valves cardiaques, hémolyses intravasculaires chroniques).

7. En l'absence des causes précédentes, évoquer trouble d'*absorption du fer* (gastrectomie, syndrome de malabsorption...), un défaut d'apport (régime alimentaire déséquilibré, anorexie mentale). Une augmentation des besoins (croissance, grossesse) n'est généralement pas seule en cause et ne fait que révéler une carence latente.

8. Chez une patiente exerçant une profession de caractère médical ou paramédical, avoir à l'esprit la possibilité de *saignements provoqués* et dissimulés de manière perverse (syndrome de Lasthénie de Ferjol).

9. Chez le *nourrisson*, la carence martiale est le plus souvent due à un défaut d'apport et à l'importance des besoins, de retentissement particulièrement marqué lorsque les réserves martiales sont faibles à la naissance (prématurés, jumeaux).

Traitement

1. Traitement curatif : suppression éventuelle de la cause, et administration orale de sels de fer : 100 mg de fer/jour chez l'adulte, 2 à 5 mg/kg/jour chez l'enfant *pendant 6 mois* au moins, ou de façon prolongée si la cause ne peut être supprimée (voir Fer, p. 157). Un traitement efficace corrige la baisse d'hémoglobine en quatre à huit semaines, la microcytose en trois à quatre mois, et restaure des réserves en fer adéquates (normalisation de la ferritine sérique) en six mois. Le traitement doit donc ne pas être interrompu avant ce délai.

2. Traitement préventif : grossesse (1 mg/kg/jour per os à partir du 4^e mois) ; première enfance : les laits actuels (1^{er} et 2^e âge, croissance, voir tableau 111, p. 429) sont enrichis en fer (entre 0,5 et 0,8 mg/100 ml). À défaut, 2-3 mg/kg/j de fer en solution buvable dans les biberons.

II. ANÉMIE DES SYNDROMES INFLAMMATOIRES

Elles résultent d'une séquestration du fer dans les macrophages. *Attention !* En présence d'une anémie ayant ces caractères, il est difficile voire impossible d'exclure la possibilité d'une carence en fer éventuellement associée.

Principales causes

Infection chronique ou prolongée, maladie inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Horton...), néoplasies évolutives.

Traitement

Celui de l'affection causale. Le traitement par le fer est inefficace.

III. SYNDROMES THALASSÉMIQUES

Il s'agit d'un trouble primitif de synthèse d'hémoglobine avec défaut d'utilisation du fer par la moelle (voir Thalassémies, p. 692).

ANÉMIE MACROCYTAIRE

La macrocytose résulte d'un ralentissement de division des érythroblastes médullaires. Toutefois, deux circonstances peuvent induire une macrocytose en dehors de ce mécanisme : 1) un taux élevé de réticulocytes engendre une macrocytose modérée ($100-110 \mu^3$), en raison du plus grand volume de ceux-ci ; 2) des auto-anticorps anti-hématies (agglutinines froides) peuvent être responsables d'une macrocytose artéfactuelle par comptage simultané d'hématies agglutinées.

I. DÉFICIT EN VITAMINE B₁₂

Diagnostic

1. Souvent latent ou parfois révélé des symptômes neurologiques (syndrome neuro-anémique, voir p. 1189).

2. Peut être confirmé par la diminution du taux de la vitamine B₁₂ sérique avant toute administration de celle-ci (voir p. 1616), ou par l'augmentation de l'homocystéine plasmatique (voir p. 1616). Le test de

Schilling simple et après addition de facteur intrinsèque (voir p. 1673) permet de le rattacher la malabsorption à une origine gastrique ou iléale.

Principales causes

Anémie de Biermer (voir p. 689), gastrectomie, syndrome de malabsorption par lésion du grêle terminal, résection iléale (voir p. 551), par colonisation bactérienne chronique du grêle (voir p. 580). Les autres causes sont exceptionnelles : bothriocéphalose, déficit congénital de l'absorption iléale de la vitamine B₁₂ (syndrome d'Imerslund-Najman-Grasbeck), déficit congénital en facteur intrinsèque (anémie pernicieuse congénitale), déficit congénital en transcobalamine II.

Traitement

Vitamine B₁₂ par voie intramusculaire.

II. DÉFICIT EN FOLATES

Diagnostic

La carence intracellulaire en folates est responsable d'une hyperhomocystéinémie (voir p. 1616). Peut être confirmé par la diminution du taux de folates sériques ou mieux, érythrocytaires, avant toute administration d'acide folique (voir p. 8).

Principales causes

1. L'alcoolisme est, en France, une cause fréquente de macrocytose modérée, dont la régression rapide est habituelle par le seul sevrage.

2. Défaut d'apport, d'absorption ou d'utilisation : carence, gastrectomie, syndrome de malabsorption, cirrhose.

3. Augmentation des besoins : grossesse, réaction érythroblastique des hémolyses chroniques.

4. Médicaments interférant avec le métabolisme de l'acide folique : pyriméthamine, améthoptérine, triméthoprim, triamterène, dérivés de l'hydantoïne, primidone, barbituriques, contraceptifs oraux.

Traitement

Acide folique per os (et non acide folinique, réservée à d'autres indications) ; suppression d'un facteur toxique éventuel.

Attention ! Le traitement d'une carence en vitamine B₁₂ par l'acide folique peut procurer une amélioration hématologique trompeuse, mais surtout provoquer l'apparition de troubles neurologiques parfois sévères et lentement ou incomplètement réversibles.

III. MÉDICAMENTS ALTÉRANT DIRECTEMENT LA SYNTHÈSE DES ACIDES NUCLÉIQUES

Les principaux médicaments en cause sont l'hydroxyurée, l'azidothymidine (AZT), le 5-fluoro-uracile, l'azathioprine, la 6-aza-uridine, la 6-mercaptopurine, la thioguanine, la cytosine arabinoside.

Diagnostic

La macrocytose qui résulte de leur utilisation est parfois prononcée (VGM > 120 μ^3). Elle entraîne une diminution du nombre des hématies

au prorata de leur augmentation de volume, qui ne doit pas être assimilée à un phénomène de toxicité du traitement.

IV. MYÉLODYSPLASIES

Une macrocytose, parfois isolée, peut être un mode révélateur d'un trouble de production médullaire latent (voir p. 705).

Diagnostic

Le diagnostic est évoqué sur la coexistence d'autres anomalies de l'hélogramme (neutropénie, thrombopénie, dégranulation des neutrophiles, monocytose) et basé sur l'étude du myélogramme.

V. ANOMALIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES

Elles affectent le nouveau-né ou le nourrisson : anomalies du métabolisme des pyrimidines (acidurie orotique) ou des folates (déficit en dihydrofolate réductase, acidurie méthylmalonique).

ANÉMIE NORMOCYTAIRE

Volume globulaire moyen entre 80 et 100 μ^3 .

Diagnostic

Une numération des *réticulocytes* (voir p. 1603) permet d'orienter le diagnostic. Le résultat doit être interprété en concentration/mm³ et non en pourcentage :

1. Réticulocytes < 150 000/mm³ : l'anémie est peu ou arégénérative. Un défaut de production est en cause.
2. Réticulocytes > 150 000/mm³ : l'anémie est régénérative et l'effort de production répond à une hémolyse, un saignement aigu, ou à la correction d'une carence en vitamine B₁₂.

I. ANÉMIE NORMOCYTAIRE ARÉGÉNÉRATIVE

Principales causes

1. S'assurer qu'aucune des affections suivantes n'est en cause : *cirrhose, insuffisance rénale, insuffisance antéhypophysaire, insuffisance thyroïdienne, infection ou maladie inflammatoire chronique*.

Attention ! Se souvenir que la carence en fer et l'inflammation ne provoquent une modification sensible du volume globulaire moyen qu'après un délai de plusieurs mois. L'anémie résultant de l'un de ces mécanismes est d'abord normocytaire pendant les premières semaines.

2. Penser à une fausse *anémie par hémodilution* si le contexte y incite (grossesse, volumineuse splénomégalie, cirrhose, présence d'une immunoglobuline monoclonale) ; vérification possible (en dehors de la grossesse) par mesure isotopique du volume plasmatique.

3. Chercher attentivement des *modifications morphologiques érythrocytaires* par l'étude du frottis (elles ne sont pas décelables par les automates), en sachant qu'une faible population d'hématies anormales n'a pas de retentissement sur les constantes érythrocytaires et en se rappelant que ces constantes peuvent être normales lorsqu'une double population microcytaire et macrocytaire est présente.

4. Faire un *myélogramme* surtout s'il existe une atteinte leucocytaire et/ou plaquettaire associée, ou si les recherches précédentes n'ont pas fourni de solution :

a) myélogramme pauvre : ne conclure à une aplasie médullaire (voir p. 702) qu'après avoir confirmé la pauvreté de la moelle par une biopsie médullaire et exclu une infiltration maligne inapparente ou une fibrose médullaire ;

b) myélogramme riche, notamment en érythroblastes : il s'agit le plus souvent d'une myélodysplasie (voir p. 705), plus exceptionnellement d'une dysérythropoïèse congénitale.

II. ANÉMIE NORMOCYTAIRE RÉGÉNÉRATIVE

L'augmentation des réticulocytes traduit une adaptation de la production médullaire en réponse à l'anémie. L'activité médullaire peut être multipliée par 10 dans de telles circonstances et le taux des réticulocytes sanguins peut ainsi atteindre 500 000/mm³. Toutefois, l'élévation des réticulocytes n'est consécutive qu'après un délai de plusieurs jours. Elle manque dans les premières heures ou jours d'une anémie hémorragique ou d'une anémie hémolytique aiguës.

Principales causes

1. *Hémolyse* :

a) intravasculaire, souvent aiguë : pâleur, frissons, douleurs abdominales, sérum foncé (hémoglobinémie), urines noires (hémoglobinurie sans hématurie) ; possibilité de choc avec anurie par néphropathie tubulo-interstitielle. Parfois anémie d'installation moins bruyante, mais accompagnée d'ictère et d'effondrement de l'haptoglobine et d'hémoglobinurie. Mode habituel des accidents d'incompatibilité transfusionnelle, des accidents chez les sujets déficitaires en glucose-6-phosphate déshydrogénase (p. 698) ou avec une hémoglobine instable (voir tableau 139, p. 696), de certaines hémolyses par autoanticorps froids (p. 700), de la maladie de Marchiafava-Micheli (p. 701), de la fièvre bilieuse hémoglobinurique (p. 828), des intoxications industrielles ou ménagères (voir tableau 193, p. 1291) par l'aniline, l'hydrogène arsénié ;

b) tissulaire (extravasculaire) : ictère à bilirubine libre, splénomégalie. Mode habituel de toutes les hémolyses constitutionnelles par anomalies de membrane (sphérocytose héréditaire, p. 690, déficits enzymatiques de la glycolyse érythrocytaire, p. 698) et de la plupart des hémolyses auto-immunes à anticorps chauds (p. 700).

2. *Régénération après hémorragie aiguë abondante* (> 10-15 ml/kg). Diagnostic évident si saignement extériorisé (digestif, utérin), plus difficile si saignement non extériorisé (hématomes musculaires, hémopéritoine).

3. *Régénération après traitement d'une carence en vitamine B₁₂*. La correction d'une carence en fer n'entraîne pas de crise réticulocytaire appréciable.

COMMENT RECONNAÎTRE LA CAUSE D'UNE ANOMALIE DE L'HÉMOSTASE ?

L'hémostase regroupe les processus assurant la fluidité du tissu sanguin, équilibre fragile dont les altérations exposent aux risques de saignement ou de thrombose. L'hémostase primaire est liée aux interactions entre plaquettes-vaisseaux. La *coagulation plasmatique* regroupe les interactions entre protéines

plasmatiques aboutissant à la constitution d'un caillot de fibrine. La fibrinolyse est le processus par lequel est assurée la dissolution des caillots après cicatrisation endothéliale.

Diagnostic

Basé sur :

1. Les caractères du saignement :

a) *spontané* (caractère essentiel), surtout *cutanéomuqueux* (purpura) : oriente vers une anomalie d'hémostase primaire ;

b) *provoqué* par un *traumatisme déclenchant* minime (hématome après injection intramusculaire, extraction dentaire, hémarthrose par microtraumatismes articulaires) ou non (intervention chirurgicale) : oriente vers une anomalie de coagulation.

2. L'interrogatoire, essentiel : antécédents familiaux (hémophilie, thrombopathies constitutionnelles, maladie de Willebrand), médicaments (antivitaminiques K, antiagrégants), épisodes hémorragiques lors d'interventions chirurgicales ou d'actes invasifs antérieurs, abondance des règles chez les femmes.

Attention ! Il faut éviter d'attribuer à un trouble de l'hémostase qu'il soit spontané ou dépendant d'un traitement anticoagulant, l'entière responsabilité d'un saignement localisé (digestif, utérin urinaire...) : il peut s'agir du saignement d'une lésion néoplasique ou non, favorisée par l'anomalie d'hémostase.

Explorations

1. Anomalie d'hémostase primaire : temps de saignement allongé, numération des plaquettes (significative si $< 50\,000/\text{mm}^3$).

2. Anomalie de la coagulation plasmatique : allongement du temps de céphaline activée, du temps de Quick, fibrinogène.

Seuls des résultats nettement pathologiques de ces tests sont susceptibles d'expliquer un syndrome hémorragique.

COMMENT RECONNAÎTRE LA CAUSE D'UNE ANOMALIE D'HÉMOSTASE PRIMAIRE ?

Les lésions de purpura peuvent prendre l'aspect de pétéchies (hémorragies superficielles punctiformes, cutanées ou muqueuses), d'ecchymoses, de vibices (stries hémorragiques linéaires des plis de flexion). La caractéristique pathologique essentielle de ces lésions est leur apparition spontanée. Elles traduisent une anomalie d'hémostase primaire (interaction plaquettes-vaisseaux).

Diagnostic

Basé sur :

1. Le contexte, l'aspect clinique des lésions (purpura, saignements muqueux (épistaxis, gingivorragies, ménorragies).

2. La numération de plaquettes.

3. Le temps de saignement si les plaquettes sont normales ou la thrombopénie peu marquée, complété d'éventuels tests plus spécialisés en cas d'allongement (étude du facteur Willebrand, agrégation plaquettaire in vitro).

I. EXISTENCE D'UNE THROMBOPÉNIE

Significative si $< 50\,000/\text{mm}^3$: il est inutile de mesurer le temps de saignement, toujours allongé dans ce cas.

1. Le risque de saignement spontané n'est généralement important que dans les cas de thrombopénie $< 20\,000/\text{mm}^3$. Il dépend également de lésions associées (digestive, urologique, utérine, malformation vasculaire cérébrale) dont la thrombopénie peut favoriser le saignement.

2. Les signes de gravité imposant l'hospitalisation urgente par crainte d'un saignement grave (principalement digestif ou cérébro-méningé) sont le caractère extensif du purpura, la présence de bulles sanglantes buccales, les céphalées, les hémorragies rétinienne (fond d'œil).

3. En l'absence de cause évidente, préciser par un *myélogramme* si la thrombopénie est d'origine centrale ou périphérique (la thrombopénie ne contre-indique pas cet examen).

Principales causes

1. *Thrombopénie centrale* (pauvreté et/ou dystrophie des mégacaryocytes) :

a) le plus souvent acquise : insuffisance médullaire (voir p. 702), alcoolisme, carence aiguë en folates (thrombopénie brutale après intervention chirurgicale ou réanimation prolongée), curable par administration parentérale d'acide folinique ;

b) très rarement constitutionnelle : amégacaryocytose congénitale, maladie de Fanconi, anomalie de May-Hegglin, etc.

2. *Thrombopénie périphérique* (moelle normale, riche en mégacaryocytes). Rechercher :

a) un *médicament* responsable d'une réaction immuno-allergique (quinine, quinidine, digoxine, héparine, rifampicine, sels d'or, sulfamides...). **Attention !** La quinine entre aussi dans la composition de boissons gazeuses (« Indian Tonic ») ou apéritives (Saint-Raphaël Quinquina) ;

b) une *infection virale* récente (mononucléose infectieuse, infection à cytomégalovirus) ou chronique (VIH), un lupus érythémateux disséminé, une hémopathie lymphoïde chronique, tout en sachant que souvent aucune cause n'est découverte (purpura thrombopénique idiopathique, voir p. 732) ;

c) en cas de *transfusion récente*, évoquer un exceptionnel purpura post-transfusionnel par conflit dans les systèmes de groupes plaquetaires (HpA 1, 3, 5) ;

d) une *consommation de plaquettes par activation anormale de la coagulation* : coagulation intravasculaire localisée (hémangiome géant) ou disséminée, prothèse valvulaire, syndrome de Moschcowitz (voir p. 731), syndrome HELLP (voir Pré-éclampsie, p. 1396).

3. *Anomalie constitutionnelle* : syndrome de Wiskott-Aldrich (voir p. 688).

4. *Transfusions massives*.

5. L'hypersplénisme (voir p. 688) est rarement responsable de thrombopénies importantes.

6. Thrombopénie chronique et d'interprétation équivoque : préciser le mécanisme central ou périphérique de la thrombopénie par une étude de la durée de vie des plaquettes (voir p. 1614).

7. En l'absence de cause identifiable : purpura thrombopénique « idiopathique » ou auto-immun (voir p. 732).

II. ABSENCE DE THROMBOPÉNIE IMPORTANTE, TEMPS DE SAIGNEMENT ALLONGÉ

Il faut étudier la morphologie et des fonctions d'adhésion et d'agrégation plaquettaires (laboratoires spécialisés, voir tableau 226, p. 1609).

Principales causes

1. Déficit en protéines plasmatiques intervenant dans l'adhésion plaquettaire : Maladie de Willebrand surtout (voir p. 735), afibrinogénémie constitutionnelle exceptionnellement.

2. Thrombopathies acquises : médicaments anti-agrégants, anti-inflammatoires non stéroïdiens, syndromes myéloprolifératifs (troubles divers des fonctions plaquettaires), insuffisance rénale (trouble de l'agrégation des plaquettes et de la libération de leurs constituants).

3. Thrombopathies constitutionnelles (exceptionnelles) :

a) *thrombasthénie de Glanzmann* : transmission autosomale récessive, absence d'agrégats plaquettaires sur lame, défaut de rétraction du caillot et absence d'agrégation à tous les inducteurs, anomalie de la glycoprotéine IIb/IIIa (CD 41/61) ;

b) *dystrophie thrombocytaire hémorragipare* (ou syndrome de Bernard-Soulier) : transmission autosomale récessive, plaquettes géantes, absence d'agrégation en présence de ristocétine, défaut d'adhésion au sous-endothélium liée à l'anomalie des glycoprotéines de membrane Ib (CD42b, CD42c), IX (CD 42a) ou V ;

c) *thrombopathie par défaut d'adhésion du collagène* : anomalie de la glycoprotéine Ia/IIa (CD49b/CD29) ;

d) *thrombopathie du « pool vide » et syndrome des plaquettes grises* : transmission autosomale dominante dans les deux cas, déficit concernant respectivement les granules denses et les granules alpha-plaquet-taires, possibilité de myélofibrose dans la seconde variété ;

e) *déficit en cyclo-oxygénase ou en thromboxane synthétase* (trouble de la libération des constituants plaquettaires : transmission autosomale dominante).

III. TEMPS DE SAIGNEMENT ET NUMÉRATION DES PLAQUETTES NORMAUX

Il s'agit d'un purpura vasculaire (voir p. 734). L'hémostase primaire n'est pas en cause.

COMMENT RECONNAÎTRE LA CAUSE D'UNE ANOMALIE DE COAGULATION ?

Diagnostic

Basé sur :

1. Les antécédents personnels (règles, interventions, traumatismes, accouchements), familiaux, les traitements en cours (anticoagulants).
2. L'étude du temps de Quick, de céphaline, du fibrinogène.

I. TEMPS DE CÉPHALINE ALLONGÉ, TEMPS DE QUICK NORMAL

Le trouble affecte la voie intrinsèque de la coagulation : les facteurs VIII et IX, et du système contact (facteurs XII, XI, kininogène, prékallicréine). Préciser le facteur déficitaire, ou l'existence d'un inhibiteur.

Principales causes

1. *Déficit en facteur(s) de la voie intrinsèque* : déficit en facteur VIII ou IX (hémophilie A ou B, voir p. 736), en facteur XI (maladie de Rosenthal, ex-hémophilie « C »). La maladie de Willebrand associe généralement un déficit en facteur VIII et un allongement du temps de saignement (voir p. 735).

2. *Déficit de la phase contact* : facteur XII, kininogène de hauts poids moléculaire, prékallicréine : ces déficits n'entraînent pas, en général, de tendance hémorragique.

3. *Inhibiteur de voie intrinsèque* (syn : anticoagulant circulant) :

- a) généralement à type d'anticorps antiphospholipides (voir p. 1007) ;
- b) rarement inhibiteur immunologique anti-facteur VIII : affection auto-immune, post-partum, induction par la pénicilline.

II. TEMPS DE QUICK ALLONGÉ, TEMPS DE CÉPHALINE NORMAL

Déficit isolé en facteur VII

Généralement constitutionnel (transmission autosomale récessive). Manifestations hémorragiques proches de l'hémophilie, dépendant du taux de facteur VII (sévéres si $\leq 1\%$). Traitement : concentrés plasmatiques de facteur VII (voir p. 149).

III. TEMPS DE CÉPHALINE ET DE QUICK ALLONGÉS

Le trouble porte sur les phases finales de la coagulation communes aux voies intrinsèque et extrinsèques : interviennent dans cette phase les facteurs I (fibrinogène), II (prothrombine), V (pro-accéléline), VII (proconvertine) et X (facteur Stuart). Orienter le diagnostic par le dosage du fibrinogène et la mesure d'activité des différents facteurs.

Principales causes

1. Déficit combiné des facteurs II, VII, IX et X : *avitaminose K*. Elle peut résulter d'un traitement antivitaminique K, d'une carence d'absorption (cholestase chronique, malabsorption sévère), d'une intoxication par raticide ou, en période néonatale, d'une maladie hémorragique du nouveau-né (voir p. 1429).

2. Déficit combiné en facteurs II, V, VII, IX et X : Insuffisance hépatocellulaire (voir p. 627).

3. Déficit isolé en facteur II, V ou X :

- a) constitutionnel, autosomique récessif (exceptionnel) ;
- b) acquis : amylose (facteur X), auto-anticorps (exceptionnel).

IV. FIBRINOGENÈ ABAISSÉ

Les saignements ne sont observés qu'en cas de taux inférieur à 1 g/l.

Diagnostic

1. *Afibrinogénémie* (fibrinogène indosable) ou hypofibrinogénémie constitutionnelles (rares). Transmission autosomale récessive. Hémorragies parfois précoces dans les cas sévères (à la chute du cordon).

2. *Dysfibrinogénémie constitutionnelle*. Transmission autosomale dominante. Fibrinogène abaissé par méthode chronométrique, normal par dosage immunologique. Latence clinique habituelle, possibilité de manifestations thromboemboliques.

3. *Dysfibrinogénémie acquise* (hépatopathies chroniques).

4. *Syndromes de défibrination* (voir p. 738).

V. HÉMORRAGIES SANS ANOMALIE DE COAGULATION**Diagnostic**

1. *Déficit constitutionnel en facteur XIII* (exceptionnel). Transmission autosomale récessive ou récessive liée au sexe. Hémorragies souvent graves et troubles associés de cicatrisation (chute du cordon). Redissolution rapide du caillot dans l'acide monochloracétique ou l'urée. Dosage spécifique en laboratoire spécialisé.

2. *Syndrome de Gardner-Diamond*. Ecchymoses précédées par des signes locaux (douleur prurit, œdème), zone dorsale en général épargnée. Prédominance féminine, fort contexte de conversion. La poussée ecchymotique peut être reproduite par l'infection sous-cutanée d'une quantité minime des propres hématies ou d'un extrait de leucocytes sanguins du patient.

3. Toujours évoquer chez une femme ou un enfant une *maltraitance* inavouée.

COMMENT RECONNAÎTRE LA CAUSE D'UNE AUGMENTATION DES PLAQUETTES SANGUINES ?

L'augmentation des plaquettes ($> 500\,000/\text{mm}^3$) est en général cliniquement latente, ou parfois s'accompagne de sensation de cuisson ou de picotements palmo-plantaires, de livedo réticulaire. Les thromboses, artérielles ou veineuses, sont possibles et leur risque justifie un traitement anticoagulant si les plaquettes dépassent le million/ mm^3 .

Principales causes

1. *Thrombocytoses transitoires*. Elles sont secondaires à divers états pathologiques : hémorragie aiguë, hémolyse aiguë, infection, traumatisme, intervention chirurgicale.

2. *Thrombocytoses chroniques*. Rechercher un antécédent de splénectomie, un syndrome inflammatoire (CRP), une carence en fer (fer sérique et taux de transferrine ou ferritine), des signes d'asplénie (corps de Jolly intra-érythrocytaires), une splénomégalie :

a) CRP élevée, fer sérique bas, mais transferrine abaissée et/ou ferritine augmentée : il s'agit d'une réaction inflammatoire chronique ;

b) fer sérique abaissé, mais transferrine augmentée ou ferritine effondrée : il s'agit d'une carence en fer habituellement responsable d'une anémie microcytaire. La thrombocytose régresse rapidement avec le traitement martial ;

c) splénectomie : les plaquettes se stabilisent à 500-600 000/mm³. Les mêmes valeurs s'observent dans l'*asplénie* (voir p. 688) ;

d) la présence (inconstante) d'une splénomégalie évoque un syndrome myéloprolifératif chronique, et en particulier une thrombocytémie essentielle (voir p. 714) ;

e) myélodysplasie avec délétion 5q (syndrome 5q-, voir p. 705).

COMMENT RECONNAÎTRE LA CAUSE D'UNE NEUTROPÉNIE ?

Polynucléaires neutrophiles au-dessous de 1 800/mm³. Les sujets noirs ont des valeurs physiologiques jusqu'à 1 000-1 200/mm³. Le risque infectieux dépend plus de la capacité de migration tissulaire des neutrophiles que d'un chiffre de polynucléaires dans le sang et n'est réel qu'au-dessous de 500 neutrophiles/mm³. Les surinfections sont alors principalement bactériennes et fongiques (voir tableau 149, p. 752).

Diagnostic

Le diagnostic est basé sur le contexte de la neutropénie :

1. Diverses infections *parasitaires* (paludisme, kala-azar), *bactériennes* (fièvres typhoïdes, brucellose) ou *virales* (grippe, hépatite, mononucléose infectieuse...) peuvent engendrer une neutropénie rarement inférieure à 1 000/mm³, généralement transitoire et au second plan des symptômes.

2. Enquêter sur l'existence d'une maladie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux), d'une hypertension portale ou d'une splénomégalie (hypersplénisme, voir p. 688), des prises médicamenteuses (neuroleptiques, antithyroïdiens de synthèse, anti-inflammatoires non stéroïdiens).

3. L'existence d'anomalies, même discrètes, sur les autres lignées du sang (macrocytose, thrombopénie, monocytose, lymphocytose ou cellules anormales) oriente vers une affection hématologique et justifie le myélogramme d'emblée.

I. NEUTROPÉNIE SUPÉRIEURE À 1 000/mm³

Si la neutropénie est modérée (> 1 000/mm³), ancienne et isolée (absence de manifestations cliniques et d'atteinte des autres lignées) : il s'agit très probablement d'une *neutropénie par margination excessive de polynucléaires*, état bénin très fréquent, lié à un trouble de répartition (diminution des polynucléaires circulants au profit des polynucléaires non circulants) ; disparition fréquente de la neutropénie après repas ou effort.

II. NEUTROPÉNIE INFÉRIEURE À 1 000/mm³

Préciser grâce au contexte et au myélogramme l'origine de la neutropénie.

1. Le myélogramme est anormal :

a) envahissement par des cellules malignes hématopoïétiques (leucémies aiguës, leucémie à tricholeucocytes) ou non (métastases) ;

b) anomalies de maturation granuleuse : myélodysplasies (voir p. 705) ;

c) raréfaction isolée des cellules granulocytaires (agranulocytose aiguë, voir p. 704) ou de toutes les lignées dans le cadre d'une aplasie médullaire (voir p. 702).

2. Le myélogramme est normal :

a) évoquer une *neutropénie auto-immune*, surtout s'il existe d'autres manifestations dysimmunitaires : syndrome de Sjögren, lupus érythémateux, syndrome de Felty (association d'une polyarthrite rhumatoïde, d'une neutropénie de mécanisme complexe et d'une splénomégalie) ou une leucémie à lymphocytes granuleux (voir p. 680) ;

b) n'accepter le diagnostic d'*hypersplénisme* (voir p. 688) qu'en l'absence des affections précédentes et en présence d'une splénomégalie dont la cause est connue ;

c) la *neutropénie cyclique* est un trouble héréditaire de régulation de la granulopoïèse : de manière cyclique, alternent des phases de neutropénie, souvent extrême, où la moelle est riche en précurseurs, et de neutrophilie normale, où la moelle montre une raréfaction des précurseurs granuleux.

III. CHEZ LE NOURRISSON OU LE PETIT ENFANT

Diagnostic

1. Ne considérer comme pathologiques que des valeurs de neutrophiles exprimées en valeur absolue, inférieures à $1\,000/\text{mm}^3$.

2. Après avoir exclu une hémopathie aiguë par le myélogramme, une neutropénie isolée profonde et persistante évoque une neutropénie congénitale (plusieurs types rattachés à des mutations récemment décrites) : un *syndrome de Kostman* (agranulocytose congénitale), un *syndrome de Schwachman* (agranulocytose infantile et insuffisance pancréatique externe), une maladie de Chediak-Higashi (présence de granules géants dans les neutrophiles), un *syndrome des leucocytes paresseux*, une *neutropénie cyclique* (voir ci-dessus). La *lymphohistiocytose familiale hémophagocytaire* s'exprime chez un nourrisson par une splénomégalie, une hypofibrinogénémie basse, de nombreux histiocytes au myélogramme, un pronostic défavorable (tenter une greffe de cellules souches si donneur compatible).

IV. CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

Évoquer une *neutropénie par allo-immunisation fœto-maternelle* dans les systèmes de groupes spécifiques des neutrophiles (NA1/NA2) dont la physiopathologie est similaire à celle de l'incompatibilité érythrocytaire fœto-maternelle (pronostic bénin, réversibilité constante après 4 à 8 semaines).

COMMENT RECONNAÎTRE LA CAUSE D'UNE LYMPHOCYTOSE SANGUINE ?

La lymphocytose est définie par l'augmentation du nombre absolu de lymphocytes au-dessus de $4\,000/\text{mm}^3$. Se souvenir qu'il existe une lymphocytose physiologique chez le jeune enfant (voir tableau 223, p. 1601). Ne pas accorder de valeur à une lymphocytose dite relative (formule dite « inversée »). Exiger une lecture des frottis sanguins par un cytologiste entraîné car les automates établissant la formule leucocytaire ne distinguent pas les cellules atypiques et les classent bien souvent sous la rubrique « lymphocytes ».

Diagnostic

Le diagnostic est basé sur le contexte clinique et l'hémogramme :

1. L'examen du frottis permet de préciser s'il s'agit de petits lymphocytes normaux, de cellules mononucléaires ou de lymphocytes anormaux.

2. Chez un adulte, une hyperlymphocytose est généralement l'expression d'un syndrome lymphoprolifératif chronique : chercher la présence d'adénopathies, d'une splénomégalie, d'une hypertrophie amygdalienne.

3. Certaines maladies infectieuses, quel que soit l'âge, mais plus souvent chez l'enfant ou chez de jeunes adultes, peuvent engendrer une augmentation des cellules lymphoïdes du sang.

I. PETITS LYMPHOCYTES NORMAUX

1. Chez un enfant, la coqueluche est responsable d'une lymphocytose parfois impressionnante ($> 50\,000/\text{mm}^3$) à la deuxième semaine des quintes. Le contexte est en général suffisamment évocateur.

La *lymphocytose infectieuse aiguë de Carl-Smith* est observée par petites épidémies de collectivités (crèche). Les signes cliniques sont souvent frustes (rhinopharyngite, diarrhée) ou absents. Les agents infectieux à l'origine de ces cas sont mal définis et probablement nombreux (virus ECHO, entérovirus...).

2. Chez un adulte, il s'agit presque toujours d'une leucémie lymphoïde chronique (voir p. 714) ou d'un syndrome lymphoprolifératif chronique proche (voir ci-dessous).

3. Dans de rares cas d'insuffisance surrénale, de thyrotoxicose, on peut observer une très discrète hyperlymphocytose ($< 5\,000/\text{mm}^3$).

II. SYNDROME MONONUCLÉOSIQUE

Les lymphocytes sont hyperbasophiles, parfois de grande taille, ou plasmocytoïdes. Ce polymorphisme, caractéristique, est l'élément rassurant de ces affections, en règle bénignes. Évoquer selon le cas et le contexte :

1. Une mononucléose infectieuse (voir p. 780) ;
2. Une infection à cytomégalovirus (voir p. 771) ;
3. Une toxoplasmose (primo-infection : voir p. 822) ;
4. La primo-infection par le virus VIH est responsable d'un syndrome « mononucléosique » clinique, mais n'en a pas les manifestations cyto-logiques sanguines caractéristiques (voir p. 754).

III. LYMPHOCYTOSE À LYMPHOCYTES « ATYPIQUES »

1. *Maladie de Sézary* : cellules lymphoïdes à noyau plicaturé, « cérébriforme » ; phénotype CD4 (voir p. 1088).

2. *Lymphome à lymphocytes T « périphérique »* (voir p. 719) : cellules lymphoïdes proches des cellules de Sézary, et de phénotype CD4.

3. *Lymphocytose avec neutropénie* (syn : leucémie à « grands lymphocytes granuleux ») : neutropénie franche, associée à une hyperlymphocytose ($5\,000$ à $30\,000/\text{mm}^3$), splénomégalie importante. Les lymphocytes sont d'aspect mûr, ayant un cytoplasme plus abondant, parsemé de grains azurophiles. Le phénotype de ces cellules est variable, parfois de type T (CD3/CD8/CD57) ou de type NK (CD16/CD56). Une polyarthrite avec facteur rhumatoïde est fréquemment associée. La situation nosologique de ces cas est incertaine : certains évoluent de façon « bénigne », proche d'un syndrome de Felty ; d'autres se rapprochent davantage d'une leucémie chronique.

4. *Leucémie à prolymphocytes* : cellules lymphoïdes à noyau immature, réniforme, nucléolé, cytoplasme basophile. Aspect clinique et évolutif proche d'une leucémie lymphoïde chronique en stade avancé (très grosse rate) ; phénotype des cellules le plus souvent B monoclonal, parfois T. Évolution subaiguë vers la mort en 12 à 24 mois.

5. La présence de cellules lymphoïdes pathologiques dans le sang est parfois observée dans la macroglobulinémie de Waldenström (voir p. 724), dans les lymphomes B folliculaires (*lymphosarcoma cell leukemia*), ou les lymphomes du manteau (voir p. 719).

COMMENT RECONNAÎTRE LA CAUSE D'UNE HYPERÉOSINOPHILIE ?

On parle d'hyperéosinophilie lorsque le nombre des polynucléaires éosinophiles dépasse $400/\text{mm}^3$ dans le sang et/ou 5 % des éléments nucléés du myélogramme. L'éosinophilie est une réaction physiologique que l'organisme déclenche lorsqu'il doit neutraliser une réaction allergique ou inflammatoire, ou la dissémination d'œufs d'helminthes. Elle dépend d'une régulation immunologique thymo-dépendante (interleukine 5) sensible aux glucocorticoïdes. L'éosinophilie ne comporte aucune symptomatologie propre. Cependant, l'augmentation majeure et persistante des éosinophiles peut créer des lésions endothéliales vasculaires et valvulaires cardiaques.

Principales causes

1. *Atopie*. L'asthme et ses équivalents s'associent lors des poussées à une éosinophilie sanguine ne dépassant guère $1\,500/\text{mm}^3$. Au-dessus de ces valeurs, on évoque le diagnostic d'angéite de Churg et Strauss (voir p. 1010). L'absence d'éosinophilie au cours d'une poussée témoigne d'une surinfection, bactérienne le plus souvent, ou doit faire mettre en doute le diagnostic d'asthme allergique.

2. *Médicaments*. Les signes d'intolérance médicamenteuse sont parfois insidieux et l'éosinophilie peut en constituer un signe isolé, notamment avec les sels d'or, les extraits de foie, l'allopurinol, la phénytoïne, la méthyl-dopa, l'acide nalidixique, le niridazole, les nitrofuranes, les phénothiazines, le triamterène, la plupart des antibiotiques et des sulfamides. Ailleurs, coexistent des signes d'atteinte rénale (céphalosporines, pénicillines, rifampicine, phénindione, sulfamides), hépatique (salicylés) ou cutanée.

3. *Helminthiases*. Les parasites ne provoquent d'éosinophilie que lors d'infections helminthiques (vers). Les infections à protozoaires ne sont jamais en cause sauf, et avec une grande discrétion, la toxoplasmose de primo-infestation. L'évolution de l'éosinophilie décrit une courbe en coup d'archet qui permet de préciser la chronologie de l'infestation :

a) chez un sujet n'ayant pas quitté la métropole, penser à la trichinose (voir p. 818), la distomatose hépatique (voir p. 823), l'ascaridiose (voir p. 818), l'hydatidose (voir p. 815), l'infestation téniasique à *T. Solium* (voir p. 814), à *T. Saginata* (voir p. 814), à *Hymenolepis Nana* (voir p. 814) ou par Bothriocéphalose (voir p. 813), l'oxyurose (voir p. 821), la trichocéphalose ou la migration parasitaire d'un ver inhabituel à l'homme, toxocarose notamment (voir Larva migrans viscérale, p. 819) ;

b) chez un sujet ayant séjourné Outre-Mer, l'anguillulose, l'ankylostomiase, l'ascaridiose sont cosmopolites. Le diagnostic des autres helminthiases peut être orienté par la géographie (tableau 153, p. 830).

4. *Syndrome de Löfller*. L'évolution d'infiltrats pulmonaires labiles avec hyperéosinophilie est souvent liée à la phase de migration pulmonaire d'une helminthiase (ascaris, ankylostome, anguillule, douves, trichines), d'une coccidioïdomycose ou d'une filariose (éosinophilie tropicale). Ce syndrome peut être aussi provoqué par l'inhalation d'antigènes organiques, par certains médicaments (PAS, sulfamides, chlorpropamide).

5. *Vascularites et maladies systémiques*. Une hyperéosinophilie majeure, supérieure à $10\,000/\text{mm}^3$, s'observe au cours de certaines vascularites : maladie de Churg-Strauss (voir p. 1010), périartérite noueuse (voir p. 1008), syndrome de Shulman (voir p. 1005).

6. *Leucémie chronique à éosinophiles et syndrome hyperéosinophilique* (voir respectivement p. 711 et p. 1023).

7. *Causes diverses*. Une éosinophilie peut être observée lors de la radiothérapie ou de l'essaimage métastatique de certains cancers, de la maladie du sérum, de l'urticaire pigmentaire. L'éosinophilie peut être une manifestation contingente des états myéloprolifératifs, notamment lors de l'acutisation ou d'un lymphome malin de type T « périphérique » (voir p. 719).

COMMENT RECONNAÎTRE LA CAUSE D'UNE POLYGLOBULIE ?

Une polyglobulie est la conséquence d'une érythropoïèse excessive par stimulation excessive d'érythropoïétine, appropriée en cas d'hypoxie ou inappropriée par sécrétion tumorale, ou par érythropoïèse indépendante de toute stimulation (polyglobulie primitive). La distinction entre ces états est indispensable en raison de leurs modes de prise en charge spécifiques.

Les manifestations cliniques communes des polyglobulies, quelle qu'en soit la cause, sont liées à la pléthore microcirculaire : érythrose, phosphènes, acouphènes, céphalées ; ces signes peuvent imposer les saignées. En l'absence de ces signes, l'hémogramme est évocateur d'une polyglobulie si l'hématocrite dépasse 50 % chez une femme et 52 % chez un homme.

Diagnostic

1. Confirmer la polyglobulie par une étude des volumes érythrocytaires et plasmatique (voir p. 1613) : distinguer les polyglobulies vraies des fausses polyglobulies par hémococoncentration. Cet examen évite bien souvent des explorations non appropriées. Cependant, une hémococoncentration n'est jamais en cause si l'hématocrite est supérieure à 58-60 %, et l'étude des volumes sanguins est moins cruciale dans ces cas.

2. Chercher par l'interrogatoire et l'examen clinique des circonstances d'hypoxémie (insuffisance respiratoire, cardiopathie congénitale à communication droite-gauche, séjour prolongé en altitude), un tabagisme chronique, une masse lombaire, une splénomégalie, une activité exposant à l'usage illicite d'érythropoïétine, une notion de polyglobulie familiale.

3. En l'absence d'orientation, vérifier la SaO_2 , l'absence de masse rénale ou hépatique par échographie ; exceptionnellement, une sténose serrée de l'artère rénale (notamment sur un rein transplanté), un hémangioblastome du cervelet, dans le cadre d'une maladie de von Hippel-Lindau (p. 1215).

4. Chez un sujet jeune, surtout s'il existe une notion familiale, mesurer l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (p. 1609).

5. Envisager le diagnostic de maladie de Vaquez (voir p. 713) chez un adulte uniquement après avoir exclu les causes précédentes (en particulier une tumeur rénale). Le diagnostic en est aujourd'hui facilité par la présence d'une mutation modifiant l'activité de la Janus kinase 2, décelable dans les neutrophiles par biologie moléculaire.

6. Le dosage d'érythropoïétine n'est à prendre en compte, pour distinguer entre polyglobulie secondaire et primitive, que s'il indique une augmentation franche de ce taux (N : 5-15 mU/ml).

COMMENT RECONNAÎTRE LA CAUSE D'ADÉNOPATHIES SUPERFICIELLES ?

Ne jamais différer la ponction et/ou la biopsie d'une adénopathie expliquée.

I. ADÉNOPATHIES LOCALISÉES

Tableau 136. — Adénopathies localisées.

CAUSE	SIÈGE HABITUEL	CARACTÈRE DES ADÉNOPATHIES	SYMPTÔMES ASSOCIÉS	EXAMENS UTILES
Infection bactérienne à pyogènes communs	Tous	Inflammatoire ou ferme et indolore (adénopathies chroniques)	Signes infectieux	Examen cytbactériologique du ganglion bactériologique de la porte d'entrée (anti-biogramme)
Maladie des griffes de chat	Axillaire	Inflammatoire Fistulisation possible	Porte d'entrée (griffures de chat)	Sérodiagnostic
Pasteurellose à <i>Pasteurella multocida</i>	Épitrachléen et axillaire	Inflammatoire, sans suppuration	Douleurs, atteinte articulaire au voisinage de la porte d'entrée (morsure de chat)	Examen bactériologique
Tularémie	Épitrachléen	Inflammatoire Fistulisation possible	Porte d'entrée (papule, puis ulcération)	Sérodiagnostic
Syphilis primaire	Inguinal ou cervical	Habituellement indolore, ferme sans péri-adénite : parfois inflammatoire	Chancre génital ou buccopharyngé	Ultramicroscopie du chancre et des ganglions à partir du 15 ^e jour Sérologie

Tableau 136. — Adénopathies localisées. (suite)

CAUSE	SIÈGE HABITUEL	CARACTÈRE DES ADÉNOPATHIES	SYMPTÔMES ASSOCIÉS	EXAMENS UTILES
Maladie de Nicolas-Favre	Inguinal	Inflammatoire Fistulisations multiples possibles	Rarement petit chancre d'inoculation	Sérodiagnostic
Bubon chancrélleux	Inguinal	Inflammatoire Fistulisation possible	Inconstamment un ou plusieurs chancres mous à bords irréguliers	Recherche de bacille de Ducrey Éliminer un chancre mixte
Mononucléose infectieuse	Cervical	Ferme, parfois douloureux	Angine, fièvre, splénomégalie, asthénie	Mononucléose sanguine. MNI-test
Toxoplasmose acquise	Cervical	Ferme, parfois douloureux	Souvent aucun	Mononucléose sanguine (inconstante). Sérologie
Tuberculose	Cervical	Indolore, ferme ou fluctuant Fistulisation possible	Parfois autres manifestations tuberculeuses	Réactions tuberculiques Ponction ganglionnaire Examen direct et culture
Maladie de Hodgkin	Cervical, axillaire	Ferme, sans péri-adénite et sans suppuration	Souvent aucun	Ponction et biopsie ganglionnaires
Lymphome malin non hodgkinien	Tous	Ferme ou dur, parfois adhérent aux tissus voisins	Souvent aucun	Ponction et biopsie ganglionnaires
Métastase cancéreuse	Tous	Ferme ou dur, parfois adhérent aux tissus voisins	Chercher avec soin le cancer primitif, souvent latent	Ponction et biopsie ganglionnaires ou biopsie du cancer primitif
Administration d'hydantoïnes	Cervical	Ferme, sans péri-adénite	Fièvre, éruption prurigineuse. Régression rapide après arrêt du traitement	Éosinophilie sanguine

II. POLYADÉNOPATHIES

Explorations

1. Hémogramme : permet de reconnaître dans un contexte généralement évocateur un syndrome mononucléosique (mononucléose infec-

tieuse, toxoplasmose acquise, infection par cytomégalo-virus), une rubéole, une leucémie aiguë ou lymphoïde chronique.

2. En l'absence d'anomalies hématologiques, ne pas méconnaître un syndrome de Gougerot-Sjögren, une infection à VIH (voir p. 752), un déficit immunitaire congénital, une toxoplasmose ou une rubéole sans retentissement sanguin et penser à la syphilis secondaire.

3. Si la cause demeure inconnue, adénogramme et, selon le résultat, biopsie ganglionnaire éventuelle pour identifier une maladie de Hodgkin, un lymphome non hodgkinien, une tuberculose, une histiocytose ou une sarcoïdose ; ne pas omettre de faire rechercher des trypanosomes et des levures (histoplasmoses) dans le suc de ponction ganglionnaire si le sujet a séjourné récemment en pays d'endémie.

COMMENT RECONNAÎTRE LA CAUSE D'UNE SPLÉNOMÉGALIE ?

L'exploration d'une splénomégalie n'est justifiée que lorsque l'augmentation du volume splénique est évidente. Nombreux sont les cas où une augmentation « modérée » décelée par échographie ne justifie pas d'explorations.

Préciser le contexte clinique et effectuer un hémogramme (comportant une numération rigoureuse des réticulocytes)

1. En présence d'un état fébrile avec splénomégalie, chercher une septicémie (endocardite, typhoïde, brucellose) ou une parasitose (paludisme, kala-azar), mais penser aussi à une mononucléose infectieuse, à une hémopathie maligne ou à une tuberculose aiguë.

2. S'il existe des adénopathies superficielles, évoquer une hémopathie lymphoïde chronique, un lymphome malin hodgkinien ou non, une mononucléose infectieuse, une sarcoïdose.

3. L'hémogramme peut révéler une anémie hémolytique, une leucémie aiguë, un syndrome myéloprolifératif.

4. Des signes cliniques de cirrhose ou une hémorragie digestive orientent vers une hypertension portale.

5. Se souvenir de l'importance des antécédents ou des signes associés pour le diagnostic de diverses autres affections : bilharziose, « splénomégalie tropicale », amylose, lupus érythémateux disséminé, syndrome de Felty, maladie périodique, syphilis, etc.

En l'absence de contexte d'orientation (splénomégalie isolée)

1. Chercher une hypertension portale (la présence de varices œsophagiennes est inconstante) et préciser son origine.

2. Échotomographie ou tomodensitométrie : une ou plusieurs lacunes spléniques évoquent un kyste hydatique de la rate, contre-indication formelle à la ponction splénique, une tumeur bénigne ou maligne, lymphome notamment. Des adénopathies abdominales justifient un prélèvement biopsique.

3. Myélogramme ou biopsie médullaire : décèlent les anomalies cytologiques ou histologiques caractéristiques d'une hémopathie maligne ou une maladie de surcharge.

4. En l'absence de diagnostic, recourir à la ponction biopsie hépatique (fréquente atteinte anatomique simultanée du foie et de la rate).

Cause restant inconnue malgré ces recherches

Discuter alors la splénectomie, en tenant compte de l'âge (avant 5 ans, risque très accru d'infections graves après l'intervention) et du contexte (une splénomégalie volumineuse ou croissante, des signes généraux ou une cytopénie importante incitent particulièrement à intervenir). Demander un examen attentif de la pièce opératoire, sans omettre empreintes et étude bactériologique.

PRINCIPAUX DÉSORDRES LEUCOCYTAIRES ET IMMUNITAIRES ENTRAÎNANT UNE SENSIBILITÉ ANORMALE AUX INFECTIONS

Distinguer : 1) les anomalies de *phagocytose* (neutrophiles et macrophages) qui exposent aux infections bactériennes et fongiques (mycobactéries dans le cas de déficits de la fonction macrophage) ; 2) les *déficits immunitaires humoraux* (anticorps) responsables d'infections bactériennes surtout ORL et bronchiques ; 3) les *déficits immunitaires cellulaires* (lymphocytes) qui exposent aux infections virales (virus herpès-varicelle-zona), à protozoaires (toxoplasmose, pneumocystose) et à levures (histoplasmose, cryptococcose) ; 4) Les *déficits génétiques* en fraction du complément : infections bactériennes diverses pour les déficits en C1, C2, C3, C4 ; électivement infections à *Neisseria* (méningocoque, gonocoque) pour les déficits en C5, C6, C7, C8 (voir aussi Infections opportunistes, p. 749). L'inventaire et la classification actuelle des déficits immunitaires congénitaux bénéficient des méthodes modernes d'analyse moléculaire et génomique. Les anomalies cellulaires précises reconnues par ces méthodes sont de plus en plus nombreuses et les exemples cités ici ne sauraient prétendre à l'exhaustivité.

I. ANOMALIES DES NEUTROPHILES

1. Quantitative : agranulocytose (voir p. 704), neutropénie cyclique, autre cause de déficit granulocytaire, congénitale ou acquise, isolée ou associée à l'atteinte d'autres lignées (voir Aplasies médullaires, p. 702).

2. Qualitative :

a) granulomatose septique infantile (ou maladie de Bridges-Good) : anomalie de la bactéricidie avec incapacité caractéristique de réduction du nitrobleu de tétrazolium ou NBT. Forte prédominance masculine. Adénopathies, hépato-splénomégalie, eczéma. Possibilité de diagnostic prénatal. Traitement : antibiotiques et interféron gamma (voir p. 220) ;

b) maladie de Chediak-Higashi : albinisme, sensibilité aux infections, adénopathies, splénomégalie, granulations géantes dans les neutrophiles (lysosomes anormaux). Pronostic sombre. Anomalies du chimiotactisme et/ou de la bactéricidie ;

c) syndrome de Job-Buckley : anomalie du chimiotactisme, infections staphylococciques, élévation majeure des IgE sériques ;

d) déficits d'expression des protéines d'adhésion des neutrophiles (CD18) : anomalies de phagocytose ;

e) déficit en myéloperoxydase : anomalie de la bactéricidie ;

f) syndrome du polynucléaire « paresseux » : anomalie du chimiotactisme.

II. DÉFICIT IMMUNITAIRE HUMORAL

1. Déficit acquis : syndrome néphrotique, entéropathies exsudatives, myélome multiple, leucémie lymphoïde chronique, déficit acquis idiopathique.

2. Déficit génétique :

a) portant sur toutes les classes d'immunoglobulines : agammaglobulinémie liée au sexe (masculine) ou de Bruton, hypogammaglobulinémie commune variable ;

b) déficits dissociés en immunoglobulines : déficit en IgA (forme la plus fréquente), déficit sélectif en IgM, ou en IgA et en Ig.

3. Hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson.

Diagnostic

Évoqué devant :

1. Des infections bactériennes à répétition (bronchiques, cutanées) ou une giardiase intestinale chez un enfant ou dans un contexte évocateur de déficit acquis.

2. Une éruption urticarienne au cours d'une transfusion de produit contenant du plasma (évoque un déficit spécifique en IgA).

3. Parfois des manifestations d'auto-immunité (notamment anémie hémolytique auto-immune).

4. Électrophorèse des protéines du sérum : franche hypogammaglobulinémie ($< 5 \text{ g/l}$).

Explorations

1. Dosage des isotypes d'immunoglobulines IgG, IgA, IgM (voir p. 1588).

2. Étude des lymphocytes sanguins B et T par cytométrie en flux (voir pp. 1588 et 1592).

Traitement

Injections de gammaglobulines, sauf dans les déficits isolés en IgA : 0,5 à 0,7 ml/kg toutes les 3 semaines. Résultats bénéfiques sur la fréquence des infections bactériennes.

III. DÉFICIT DE L'IMMUNITÉ CELLULAIRE

1. Déficit acquis : syndrome immunodéficientaire acquis (SIDA, voir p. 752), corticoïdes, sérum antilymphocytaire, ciclosporine et autres immunosuppresseurs, analogues des purines (fludarabine, désoxycytosine, cladribine), anticorps anti-CD52 (Alemtuzumab) ; ces médicaments provoquent une déplétion souvent majeure et durable des lymphocytes CD4.

2. Déficit génétique : syndrome de Di George (aplasie thymique et parathyroïdienne ; correction possible par greffe de thymus embryonnaire).

Diagnostic

Évoqué devant :

1. Des infections dites opportunistes (voir p. 749).

2. Un contexte évocateur : greffe d'organe ou de tissus (cellules souches hématopoïétiques), traitement d'une maladie inflammatoire, auto-immune, lymphoproliférative par immunosuppresseur(s).

3. Hémogramme : diminution parfois évidente ($< 500/\text{mm}^3$) du nombre des lymphocytes sanguins.

Explorations

1. Cytométrie en flux : numération des lymphocytes CD3, CD4, CD8, CD40, CD43 (voir p. 1592).

2. Étude de la réponse cutanée à la tuberculine, éventuellement à d'autres antigènes (candidine, toxine tétanique...).

3. D'autres explorations sont possibles, mais relèvent de laboratoires hautement spécialisés : étude de la réponse lymphocytaire *in vitro* à des antigènes spécifiques (*Candida*, tuberculine) ou non (phytohémagglutinine), dosage de cytokines, d'interféron.

IV. DÉFICIT MIXTE (IMMUNITÉ HUMORALE ET CELLULAIRE)

1. Déficit acquis : leucémie lymphoïde chronique.

2. Déficit génétique :

a) déficits immunitaires combinés sévères (transmission autosomique récessive, ou liée à l'X), ataxie-télangiectasie (syndrome cérébelleux, télangiectasies oculaires, survenue fréquente d'un lymphome malin) ;

b) syndrome de Wiskott-Aldrich (sexe masculin ; eczéma, thrombopénie, survenue fréquente d'un lymphome malin), déficit immunitaire avec défaut d'expression des molécules HLA, déficit en adénosine désaminase, premier terrain accessible à la thérapie génique).

Attention ! L'administration de vaccins vivants (BCG, vaccins antivaricelliques) est très dangereuse chez certains sujets présentant un déficit immunitaire cellulaire.

ASPLÉNIE

Absence de rate. Causes : splénectomie, absence congénitale dans le cadre des syndromes malformatifs (syndrome d'Ivemark). On en rapproche les hyposplénismes fonctionnels de la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, l'amylose, la maladie cœliaque, la drépanocytose, la sarcoïdose splénique, les tumeurs primitives de la rate, ou après injection de Thorotrast et irradiation splénique.

Diagnostic

1. Évident après splénectomie ou suspecté devant des modifications d'hémogramme : présence de corps de Jolly dans les hématies, thrombocytose, hyperleucocytose ($< 20\,000/\text{mm}^3$).

2. Confirmé par échographie (absence de rate anatomique) et/ou scintigraphie splénique (absence de rate fonctionnelle).

Principales complications

Infections septicémiques (notamment pneumocoque, méningocoque, *Capnocytophaga*) d'évolution fulminante souvent létale dans ce contexte.

Traitement

1. Prévention des infections : vaccination anti-pneumococcique, à renouveler tous les 5 ans, et ce, à vie. Associer le vaccin antihémostaphylophilus B chez l'enfant surtout.

2. Après splénectomie, il est recommandé d'y adjoindre une prévention par pénicillinothérapie par voie orale (Pénicilline V, 2 à 3 millions UI/j) pendant 1 à 2 ans ; au-delà, certains interrompent ce traitement et recommandent au patient de prendre immédiatement, en cas d'accès fébrile, 1 g d'ampicilline en attendant un avis médical rapide.

HYPERSPLÉNISME

Ce terme, communément utilisé bien qu'imprécis, désigne le rôle joué par une splénomégalie, quelle qu'en soit l'origine, dans la genèse d'une cytopénie sanguine. Un autre phénomène, l'hémodilution (appréciée par mesure du volume sanguin), peut accompagner les volumineuses splénomégalies et simuler une anémie.

Diagnostic

1. Évoqué devant une cytopénie (thrombopénie, neutropénie) modérée, sans modification qualitative de ces lignées, chez un patient ayant une splénomégalie quel qu'en soit le mécanisme. Ne peut être accepté que si le myélogramme est normal.

2. Peut être confirmé par une étude isotopique de la cinétique des hématies ou des plaquettes (voir Explorations isotopiques en hématologie, p. 1613), qui montre une séquestration splénique initiale très importante.

MANIFESTATIONS HÉMATOLOGIQUES DU TABAGISME

Le tabagisme chronique peut être responsable de modifications d'hémogramme dont la signification et le mécanisme sont encore mal connus. L'augmentation chronique des neutrophiles ou des hématies accroît le risque d'accident vasculaire et constitue probablement un risque morbide autonome.

Diagnostic

1. Polynucléose neutrophile isolée, modérée, de l'ordre de $10\,000/\text{mm}^3$.
2. Polyglobulie isolée.
3. Le seul critère de diagnostic formel est la normalisation de l'hémogramme plusieurs semaines après l'arrêt du tabac.

ANÉMIE DE BIERMER

Anémie par avitaminose B_{12} liée au déficit en facteur intrinsèque gastrique. Surtout après 40 ans ; prédisposition génétique. Association possible à d'autres affections auto-immunes.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'anémie macrocytaire ($\text{VGM} > 100\,\mu\text{m}^3$), avec forte anisocytose ; granulocytes hypersegmentés ; leucopénie et thrombopénie fréquentes.
2. L'existence, inconstante, d'une langue dépaillée, vernissée et luisante (glossite de Hunter) ou d'un syndrome neuro-anémique (sclérose combinée, voir p. 1189), d'importance très variable, quelquefois accompagné de troubles mnésiques et psychiques.
3. La diminution du taux de vitamine B_{12} dans le sérum.
4. Présence fréquente dans le sérum d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques (non spécifiques) et anti-facteur intrinsèque.

Explorations

1. Moelle riche en mégalo blasts.
 2. Augmentation de l'homocystéine plasmatique (voir p. 1616).
 3. Gastrite atrophique (fibroscopie), absence de facteur intrinsèque dans le suc gastrique.
 4. Parfois discrète hyperbilirubinémie non conjuguée (sans élévation des réticulocytes) et élévation du fer sérique témoignant d'une hémolyse intramédullaire.
 5. Le test de Schilling n'est plus guère accessible en pratique.
- Attention !* Le diagnostic hématologique peut être rendu délicat par une vitaminothérapie B_{12} parentérale préalable.

Principales complications

Syndrome neuro-anémique (voir p. 1189), retentissement cardiaque de l'anémie (défaillance cardiaque, manifestations d'insuffisance coronarienne), cancer de l'estomac (effectuer une surveillance fibroscopique tous les 2 ans au cours de l'évolution).

Traitement

1. Vitamine B₁₂ (hydroxocobalamine préférable à la cyanocobalamine). En l'absence de syndrome neuro-anémique : 1 000 µg par voie IM chaque jour pendant 2 semaines (disparition extrêmement rapide des mégalo blasts, crise réticulocytaire vers le 7^e jour préluant à l'amélioration clinique et hématologique spectaculaire), puis 1 000 µg par voie IM chaque mois durant toute la vie. En cas de syndrome neuro-anémique : ne passer au traitement d'entretien (1 000 µg par voie IM chaque mois) que si ces manifestations neurologiques ont disparu ou sont manifestement irréversibles (éventualité possible si le traitement a été trop tardif).

2. Ne transfuser que si l'anémie est très importante et l'état cardiaque ou circulatoire médiocre.

3. Adjonction de fer souvent nécessaire (microcytose secondaire) après quelques semaines de traitement.

Attention ! La prescription « à l'aveugle » d'acide folique peut déclencher l'apparition d'un syndrome neuro-anémique en cas de carence en vitamine B₁₂.

SPHÉROCYTOSE HÉRÉDITAIRE

Syn : maladie de Minkowski-Chauffard. Anémie hémolytique héréditaire, liée à plusieurs types d'anomalies de la membrane (spectrine, ankyrine, bande 3). Manifestations très variables dans leur intensité et leur date d'apparition (parfois néonatale).

Diagnostic

Évoqué sur :

1. La pâleur.
2. L'ictère, habituellement modéré, avec selles normalement ou excessivement colorées.
3. La splénomégalie.
4. D'éventuelles difficultés scolaires ou une fatigabilité excessive chez l'enfant.
5. L'enquête familiale révélant d'autres cas selon une généalogie généralement autosomale dominante (75 % des cas).

Explorations

1. Anémie normochrome de degré variable, accompagnée de signes d'hémolyse (élévation de la bilirubine non conjuguée) et de régénération (élévation marquée des réticulocytes), sauf en cas de crise érythroblastopénique aiguë (voir ci-dessous).

2. Présence d'un taux élevé de sphérocytes, ni spécifique, ni constante.

3. Diminution de la résistance globulaire osmotique (voir p. 1608), très évocatrice mais non constante.

4. Diminution de l'auto-hémolyse à 37 °C (voir p. 1607), partiellement corrigée par addition de glucose, test très fidèle.

5. Examens hautement spécialisés : étude de la déformabilité membranaire par ektacytométrie (méthode peu répandue, mais la plus sensible pour déceler une anomalie de membrane érythrocytaire) ; séquençage

des chaînes de spectrine. L'étude de la durée de vie des hématies marquées au ^{51}Cr (voir p. 1614) est inutile dans les cas manifestes.

6. Recherche systématique d'une lithiase pigmentaire biliaire associée.

Principales complications

Crises de déglobulisation par érythroblastopénie aiguë, déclenchée par une infection à parvovirus (voir Mégalérythème épidémique, p. 780) : l'anémie s'aggrave brutalement et l'absence transitoire de réticulocytose peut égarer si la maladie n'était pas connue.

Lithiase biliaire pigmentaire, carence en folates.

Traitement

1. Splénectomie constamment efficace. Les formes très bien tolérées, sans lithiase biliaire, ou découvertes chez le sujet âgé ne sont pas opérées. Chez l'enfant ne pas intervenir, sauf raison majeure, avant l'âge de 5 ans (risque de graves complications infectieuses). Traitement de la lithiase dans le même temps. Précautions à prendre après splénectomie (voir Asplénie, p. 688).

2. Les transfusions sanguines ne sont indiquées qu'en présence d'une crise de déglobulisation majeure. L'exsanguino-transfusion est parfois justifiée devant une hémolyse néonatale grave.

3. Acide folique per os si la splénectomie est différée.

ANÉMIES HÉMOLYTIQUES HÉRÉDITAIRES PAR ANOMALIE DE LA MEMBRANE ÉRYTHROCYTAIRE

Tableau 137. — *Autres maladies de la membrane érythrocytaire.*

MALADIE	GÉNÉTIQUE/BIOCHIMIE	HÉMOGRAMME	CLINIQUE ET TRAITEMENT
Elliptocytose héréditaire	Deux types : protéine 4.1 absente (homozygotes) ou diminution (hétérozygotes) ; défaut de formation de tétramères de spectrine par anomalie de chaîne alpha ou bêta	Hématies ovalaires (> 15 %)	Hémolyse d'intensité extrêmement variable parfois dès la période néonatale pouvant conduire à une splénectomie dans l'enfance
Pyropoïkilocytose	Sujets noirs. Autosomique récessive. Altération de la formation des tétramères de spectrine	Instabilité thermique et déformations des hématies (schizocytose, microcytose, sphérocytose)	Hémolyse parfois grave dès la première enfance, pouvant justifier une splénectomie précoce
Stomatocytose	Transmission autosomique dominante	Hématies invaginées en forme de bouche (10 à 30 %)	Hémolyse d'intensité très variable, partiellement améliorée par la splénectomie

Tableau 137. — Autres maladies de la membrane érythrocytaire. (suite)

MALADIE	GÉNÉTIQUE/BIOCHIMIE	HÉMOGRAMME	CLINIQUE ET TRAITEMENT
Acanthocytose (abétalioprotéïnémie, voir p. 988)	Transmission autosomale récessive	Hématies hérissées de spicules	Hémolyse d'intensité très modérée, ataxie, rétinite pigmentaire, stéatorrhée. Restriction alimentaire en triglycérides et apport de vitamine E. Une acanthocytose acquise avec hémolyse peut résulter d'une intoxication éthylique massive avec stéatose hépatique aiguë et hypertriglycéridémie (syndrome de Zieve)

THALASSÉMIES

Affections héréditaires par déficit de synthèse des chaînes de globine alpha (alpha-thalassémies) ou bêta (bêta-thalassémies) de l'hémoglobine, parfois des chaînes bêta et delta (bêta-delta-thalassémies) ou par une fusion d'une partie tronquée de ces deux gènes (hémoglobine Lepore). Très grande diversité des mutations génétiques causales. Ce déficit de synthèse entraîne un défaut d'hémoglobinisation des hématies (microcytose, hypochromie) et, chez les homozygotes, une hémolyse.

Distribution méditerranéenne, africaine et asiatique. Par le biais de mélanges de populations souvent très anciens, la diffusion dans les populations européennes suit une fréquence décroissante de la Méditerranée (jusqu'à 30 % de formes hétérozygotes bêta dans la plaine du Pô) jusqu'au nord de l'Europe (0,5 à 1 % de la population). Les couples à risque de transmission de formes sévères (présence simultanée d'une anomalie hétérozygote chez chacun des deux parents) doivent être informés de l'intérêt d'un conseil génétique.

Diagnostic

Basé sur :

1. Le caractère microcytaire de l'anémie ($VGM < 80 \mu^3$).
2. L'absence de carence en fer : fer sérique et saturation de la transferrine normaux ou augmentés, ferritine normale.
3. La transmission familiale.
4. L'électrophorèse de l'hémoglobine (voir p. 1608).

I. ALPHA-THALASSÉMIES

La synthèse des chaînes alpha est codée par quatre allèles (deux gènes voisins sur chaque chromosome 16). L'altération de la synthèse de la chaîne alpha (par délétion d'un ou plusieurs allèles, mutation engendrant une chaîne anormale, ARN messager déficient ou instable), entraîne la synthèse de tétramères non fonctionnels gamma-4 chez le fœtus (hémoglobine Bart) et bêta-4 après la naissance (hémoglobine H). Prévalence élevée en Afrique équatoriale et en Asie du Sud-Est.

Diagnostic

Selon le nombre de gènes déficients, on distingue quatre variétés de gravité décroissante.

1. Déficience des quatre gènes : mort in utero par anasarque foeto-placentaire ou mort néonatale ; présence d'hémoglobine Bart en grande quantité.

2. Déficience de trois gènes (hémoglobinoase H) : révélation précoce (souvent néonatale) avec splénomégalie, ictère à bilirubine libre, anémie fortement microcytaire (Hb : 6-9 g/dl), réticulocytose élevée avec présence d'inclusions érythrocytaires. L'électrophorèse de l'hémoglobine décèle les tétramères gamma-4 (hémoglobine Bart) en période néonatale, remplacée par des tétramères bêta-4 (hémoglobine H : 5 à 25 %) après quelques semaines. Les symptômes et l'évolution sont marqués par le retentissement de l'anémie, le recours aux transfusions souvent nécessaire, le risque d'hémosidérose. Les médicaments oxydants (voir tableau 140, p. 698) peuvent déclencher des poussées hémolytiques.

3. Déficience de deux gènes : atteinte hématologique discrète, comparable à celle des bêta-thalassémies mineures (voir ci-dessus).

4. Déficience d'un seul gène : microcytose ou latence complète.

Attention ! L'électrophorèse de l'hémoglobine est le plus souvent normale dans ces deux dernières variétés. Le diagnostic repose sur des présomptions (ethnie, enquête familiale, hémogramme) et ne peut être confirmé que par la recherche d'un défaut de synthèse des chaînes (in vitro (laboratoires hautement spécialisés)).

II. BÊTA-THALASSÉMIES

Le gène de la chaîne bêta est situé sur le chromosome 11. Ses anomalies génétiques sont très diverses (déletions, défauts de transcription, de maturation ou de traduction de l'ARN messenger...). Elles se traduisent par une absence de synthèse (bêta⁰ thal) ou une synthèse insuffisante ou anormale (bêta⁺ thal). Fréquence génétique particulièrement élevée en Italie (30 % de sujets hétérozygotes dans la plaine du Pô, prévalence décroissante selon un axe sud-nord, évaluée à 3 % dans le midi méditerranéen à 0,5-1 % dans les régions septentrionales).

Diagnostic

1. *Forme homozygote*. Syn : bêta-thalassémie majeure (ou maladie de Cooley). Hépatosplénomégalie, troubles de croissance staturo-pondérale, aspect « mongoloïde » du faciès et le crâne « en tour ». Anémie sévère (Hb entre 6 et 9 g/dl), microcytaire hypochrome, poïkilocytose, hématies en cible, érythroblastose, taux de réticulocytes inconstamment élevé.

Électrophorèse d'hémoglobine : présence presque exclusive d'hémoglobine fœtale (HbF).

Pronostic menacé à long terme par le retentissement cardiaque de l'anémie, le risque d'hémosidérose transfusionnelle.

Traitements : transfusions destinées à maintenir des chiffres d'hémoglobine compatibles avec une croissance et une activité normales ; elles doivent être encadrées d'une prévention de l'hémosidérose transfusionnelle par chélation du fer en continu (desferrioxamine). Acide folique per os. La splénectomie peut réduire les besoins transfusionnels. Pour certains, greffe de moelle allogénique dans l'enfance.

2. *Forme hétérozygote*. Syn : bêta-thalassémie mineure ou minime. Il n'existe le plus souvent aucune manifestation clinique. Anémie modérée (10-12 g/dl), avec microcytose, anisocytose, poïkilocytose. Le nombre de globules rouges est souvent augmenté (pseudo-polyglobulie microcytaire).

Électrophorèse d'hémoglobine : augmentation modérée de l'hémoglobine A2 (3 à 6 %). *Attention !* Une carence en fer associée abaisse le taux d'hémoglobine A2 et peut faire méconnaître le diagnostic. N'effectuer l'électrophorèse de l'hémoglobine qu'après correction de ce déficit.

Aucun traitement n'est nécessaire. Conseil génétique à proposer en cas d'anomalies d'hémoglobine simultanées chez chacun des membres du couple.

III. AUTRES SYNDROMES THALASSÉMIQUES

La proximité sur le chromosome 11 des gènes bêta, delta et gamma explique plusieurs variants thalassémiques : possibilité d'une délétion simultanée des deux gènes bêta et delta avec absence de synthèse des chaînes correspondantes (bêta-delta-thalassémies, assez fréquentes en Europe), fusion partielle par crossing-over dont il résulte une chaîne hybride de séquence delta puis bêta (hémoglobine Lepore), dérégulation de la synthèse des chaînes gamma (persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale) (voir tableau 138). Il existe d'autres variétés, trop nombreuses pour être décrites dans le cadre de cet ouvrage.

Tableau 138. — Autres syndromes thalassémiques.

VARIÉTÉ	SIGNES CLINIQUES ET HÉMATOLOGIQUES	ÉLECTROPHORÈSE HB
Bêta-delta-thalassémies	<i>Hétérozygotes</i> : idem hétérozygotes bêta	HbA2 ↑ HbF : 5-15 %
	<i>Homozygotes</i> : anémie microcytaire (Hb : 9-10 g/l)	HbA2 : absente HbF : 100 %
Hémoglobine Lepore	<i>Hétérozygotes</i> : idem hétérozygotes bêta	Hb Lepore : 5-15 %
	<i>Homozygotes</i> : anémie microcytaire (Hb : 5-9 g/l)	Hb Lepore : 10-20 % HbF : 75 %
Hb Lepore/ bêta-thalassémie	Idem homozygotes bêta	HbA2 ↓ HbF : 85-90 % Hb Lepore : 10 %
Persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale	Pancellulaire : sujets noirs, polyglobulie modérée	HbF ↑ (toutes les hématies)
	Hétérocellulaire	HbF ↑ (une partie des hématies)

IV. HÉTÉROZYGOTIES COMPOSITES

Les variants génétiques de l'hémoglobine peuvent se combiner entre eux. Parmi ces combinaisons, certaines sont responsables de manifestations cliniques et hématologiques particulières :

a) bêta-thalassémie/hémoglobine S (bassin méditerranéen, Afrique noire) : expression proche d'une drépanocytose homozygote, ou plus atténuée ;

b) bêta-thalassémie/hémoglobine E (sud-est asiatique) : expression comparable à une bêta-thalassémie homozygote.

HÉMOGLOBINOPATHIES

Affections héréditaires liées à des mutations modifiant la structure des chaînes protéiques de l'hémoglobine, modifiant leurs propriétés physico-chimiques ou fonctionnelles : l'hémoglobine peut être moins soluble avec risque de falciformation (hémoglobine S, voir ci-dessous) ou instable (risque d'hémolyse) ou impropre à fixer convenablement l'oxygène (méthémoglobinémie, voir p. 698) ou, au contraire, à libérer l'oxygène plus difficilement (polyglobulies par hyperaffinité, voir tableau 139 et p. 682), ou enfin insuffisamment synthétisée, ce qui engendre une hypochromie proche de celle des syndromes thalassémiques (hémoglobines C, D et E).

Les principales hémoglobinopathies (excepté la drépanocytose) sont présentées dans le tableau 139. Voir aussi Exploration biologique des anomalies de l'hémoglobine, p. 1609.

SYNDROMES DRÉPANOCYTAIRES

Syn : anémies à cellules falciformes. La déformation d'hématies en faucilles résulte d'une baisse de solubilité de l'hémoglobine mutée (HbS : glu6→val) qui se manifeste en cas de diminution de la pression partielle d'oxygène. Elle affecte les homozygotes (HbS/HbS) et les hétérozygotes composites HbS/HbC, HbS/thal. Principaux foyers : Nigeria, Gabon, Ghana, Zaïre ($\leq 30\%$), Amérique du nord, Antilles, péninsule arabe, et pays d'immigration des sujets de ces zones géographiques. Sévérité atténuée par un taux d'hémoglobine fœtale supérieure à 5 %.

Diagnostic

Début dans l'enfance, parfois très précoce (mais pas avant 6 mois, âge où le taux d'HbF est encore majoritaire).

1. Crises vaso-occlusives douloureuses, thoraciques, abdominales, syndrome main-pied, infarctus viscéraux et osseux (nécrose ischémique pouvant affecter les cartilages fertiles, la hanche), rétinien, cérébraux, spléniques, rénaux (nécrose papillaire), priapisme.

2. Anémie hémolytique de sévérité variable (Hb entre 6 et 10 g/dl), avec risque de majoration en cas d'infection par parvovirus B19 (voir Mégalythème épidémique, p. 780).

3. Accès de séquestration splénique aiguë : augmentation rapide et importante du volume splénique avec déglobulisation massive.

4. Ulcères de jambe.

5. Les infections intercurrentes (surtout bactériennes : pneumocoque, *Haemophilus*, salmonelles, et accès palustre en Afrique) ont un rôle dans le déclenchement de ces manifestations et sont favorisées par l'asplénie fonctionnelle.

6. Les hétérozygotes (HbA/HbS) sont, sauf exception, asymptomatiques : rares cas de nécrose papillaire rénale, de falciformation en cas d'exercice physique intense.

Explorations

1. Hémogramme : anémie normochrome normocytaire régénérative avec présence de cellules falciformes sur frottis. Les hétérozygotes (HbA/HbS) ne sont pas anémiques. La falciformation in vitro peut être déclenchée entre lame et lamelle par l'incubation d'une goutte de sang et d'une goutte de métabisulfite à 2 %.

2. Électrophorèse de l'hémoglobine, chromatographie liquide à haute performance : décèlent l'hémoglobine anormale (voir Méthodes de recherche d'une anomalie de l'hémoglobine, p. 1608).

3. Écho-doppler transcrânien (dépistage du risque d'accidents ischémiques cérébraux).

Tableau 139. — Principales hémoglobinopathies (autres que la drépanocytose).

VARIÉTÉ	GÉOGRAPHIE*	ASPECT CLINIQUE	EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	TRAITEMENT ET PRONOSTIC
Hémoglobinoses C, D, E	C : Haute-Volta, Ghana ($\leq 25\%$) D : Indes ($\leq 2\%$) E : Thaïlande ($\leq 30\%$)	Homozygotes : anémie hémolytique, discrète, inconstante Hétérozygotes : souvent aucune manifestation	Hypochromie et cellules-cibles Hémoglobine C, D ou E à l'électrophorèse	Transfusions rarement indiquées Pronostic favorable même dans les formes homozygotes Conseil génétique si le couple est à risque de procréer un enfant S/C ou E/thal
Hétérozygotes composites (S/C, S/thal, E/thal)	Zones de prévalence commune des gènes S, D, C, E, et thal : S/C : Afrique noire. E/thal : Asie du Sud-Est S/thal : Méditerranée	Anémie hémolytique chronique souvent importante, avec fréquemment splénomégalie. Associations S/C et S/thal : tableau proche d'une drépanocytose (moindre fréquence des infarctus spléniques) ; épisodes de falciformation, nécroses aseptiques épiphysaires, rétinopathie, accidents ischémiques cérébraux	Hypochromie, éventuellement, cellules-cibles et hématies en faucille Étude de l'hémoglobine : association S/C...	Transfusions souvent nécessaires. Splénectomie parfois indiquée Pronostic vital généralement favorable (décès cependant possible en cas d'association S/C) Diagnostic prénatal possible
Hémoglobines « instables » (nombreuses variétés : Zürich, Köln...)	Ubiquitaires	Anémie hémolytique chronique plus ou moins intense, avec fréquemment splénomégalie et urines noires. Accès hémolytiques aigus sous l'influence d'agents infectieux ou d'agents oxydants avec une particulière sensibilité aux sulfamides (voir tableau 140, p. 698)	Anisocytose et hypochromie. Corps de Heinz (coloration par bleu de Crésyl) chez les sujets splénectomisés ou en poussée hémolytique Pigments dipyrroliques urinaires Test de précipitation dans l'isopropanol positif Électrophorèse de l'hémoglobine inconstamment anormale	Transfusions, notamment lors des accès hémolytiques. Splénectomie parfois bénéfique. Proscrire les divers agents pouvant déclencher une hémolyse Pronostic généralement favorable
Hémoglobines hyperraffines	Ubiquitaires	Polyglobulie modérée	Mesure de la P50 (voir p. 1609)	Souvent bien tolérées. Saignées si hématoците > 55 %, proscrire les myélosuppresseurs
Hémoglobinoses M	Ubiquitaires	Cyanose	Méthémoglobinémie (voir p. 698)	Bénignité habituelle Pas de traitement actif

* Sont indiqués les foyers géographiques où la prévalence de la mutation est la plus forte, et la fréquence la plus élevée des sujets porteurs de la mutation dans ces zones géographiques. Les migrations humaines ont été une source de diffusion importante de ces maladies en dehors de ces foyers.

4. Selon les complications : clichés osseux et IRM (ostéonécrose, ostéomyélite), échographies (lithiase biliaire, nécrose papillaire rénale), examen du fond d'œil (rétinopathie), etc.

5. Conseil génétique si le couple est à risque de procréer un enfant S/S, S/C ou S/thal.

Traitement

1. Accès de falciformation : calmer la douleur (antalgiques de classe II à III), réchauffer, hydrater (avec alcalinisation modérée), transfuser (corrige l'anémie et diminue la proportion d'hématies HbS), et oxygéner si nécessaire.

2. Prévention des infections : vaccins antipneumococcique, anti-*Haemophilus B*, anti-hépatite B, pénicilline orale continue (voir Asplénie, p. 688).

3. Réduction de la proportion d'HbS :

a) « mini exsanguino-transfusion » avec pour objectif moins de 50 % d'HbS en vue d'une anesthésie, en cours de grossesse, ou moins de 30 % d'HbS en cas d'accident sévère (notamment cérébral) ;

b) l'hydroxyurée peut augmenter le taux d'HbF et réduire la fréquence des épisodes aigus.

4. Greffes de cellules souches hématopoïétiques dans les formes infantiles très sévères.

5. Corrections orthopédiques : prothèse de hanche en cas de nécrose ischémique de la tête fémorale.

6. Priapisme (voir p. 905) : le plus rapidement possible, injection intracaverneuse d'étiléphrine (10 mg) ; en l'absence d'amélioration rapide, recours à un spécialiste en urologie.

DÉFICIT EN GLUCOSE-6-PHOSPHATE DÉSHYDROGÉNASE

Déficit héréditaire (qualitatif ou quantitatif) en glucose-6-phosphate déshydrogénase ubiquitaire, mais particulièrement fréquent chez les Méditerranéens, les Noirs et les Asiatiques. Transmission héréditaire liée à l'X (forte prédominance masculine des manifestations cliniques). La glucose-6-phosphate déshydrogénase est un enzyme érythrocytaire permettant de prévenir l'excès d'oxydation de l'hémoglobine et de la membrane.

Diagnostic

1. Accès hémolytiques aigus provoqués par divers produits, médicamenteux ou non (voir tableau 140), une infection bactérienne ou virale et, chez certains sujets méditerranéens, par l'ingestion de fèves fraîches (favisme).

2. Plus rarement, anémie hémolytique chronique, éventuellement aggravée par l'absorption de médicaments.

Explorations

1. Présence de corps de Heinz sur le frottis sanguin lors des accès hémolytiques.

2. Dosage enzymatique spécifique. *Attention !* Au décours d'un accès hémolytique, la proportion élevée d'hématies jeunes, riches en enzymes, peut faire méconnaître le diagnostic si l'on ne prend pas le soin de tenir compte du taux de réticulocytes dans l'interprétation du taux de glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Traitement

1. Transfusions ; exsanguino-transfusion en cas d'accès hémolytique néonatal. Splénectomie peu efficace dans les formes chroniques.

2. Toujours conseiller au sujet la plus grande sobriété médicamenteuse et lui donner la liste des agents à proscrire formellement (voir tableau 140).

Tableau 140. — Principaux agents contre-indiqués par le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

ANTALGIQUES	ANTIBIOTIQUES, ANTISEPTIQUES	ANTI- PALUDÉENS	SULFAMIDES, SULFONES	AGENTS DIVERS
Acétanilide Acide acétyl-salicylique Antipyrine Glafénine Noramido-pyrine Phénacétine	Acide nalidixique Acide para-aminosalicylique Chloramphénicol Furazolidone Nitrofurantoïne	Pamaquine Pentaquine Primaquine Quinacrine Quinine	Salazosulfapyridine Sulfacétamide Sulfaméthoxazole Sulfaméthoxy-pyridazine Sulfanilamide Sulfapyridine Sulfisoxazole Thiazol sulfone	Acide ascorbique Bleu de méthylène Bleu de toluidine Dimercaptol Doxorubicine Naphtalène Nitrates Nitrothiamidazole Phénazopyridine Phénylhydrazine Quinidine Trinitrotoluène Vitamine K (hydrosoluble)

ANÉMIES HÉMOLYTIQUES PAR DÉFICIT DE LA GLYCOLYSE ÉRYTHROCYTAIRE

Syn : enzymopathies érythrocytaires. La plus fréquente est le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (voir ci-dessus). Beaucoup plus rares sont les déficits enzymatiques de la glycolyse anaérobie dont sept sont responsables d'une hémolyse chronique : pyruvate kinase, hexokinase, glucose-6-phosphate isomérase, aldolase A, triose-phosphate isomérase, phosphofructokinase et phosphoglycérate kinase.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'hémolyse, plus ou moins sévère, de type chronique, corpusculaire : anémie régénérative, ictère à bilirubine non conjuguée, splénomégalie.

2. La transmission héréditaire : récessive autosomale, sauf dans le déficit en phosphoglycérate kinase, lié à l'X.

3. L'étude de l'activité enzymatique érythrocytaire (laboratoires spécialisés).

Traitement

L'intérêt de la splénectomie est incertain : les formes les plus sévères peuvent la justifier, mais la correction de l'hémolyse est rarement complète.

MÉTÉMOGLOBINÉMIES

Présence dans les hématies d'un excès de méthémoglobine (hémoglobine dont le fer est oxydé à l'état trivalent et alors impropre au transport de l'oxygène, d'où la cyanose). Très rarement congénitales : hémoglobinoses « M », (voir

tableau 139, p. 696), déficit en méthémoglobine réductase ; généralement acquises et provoquées par un agent oxydant, médicamenteux ou autre (particulière sensibilité dans la 1^{re} enfance) : nitrates (eau de puits, carottes, épinards) convertis en nitrites dans le tube digestif, phénacétine, acétanilide, sulfamides, sulfones, aniline, nitrobenzène, chlorates. Pronostic grave au-dessus de 8 g/100 ml en l'absence de traitement.

Diagnostic

Basé sur :

1. La cyanose ardoisée ou brunâtre (apparaissant au-dessus de 1,5 g/100 ml).
2. Le sang de couleur « brun chocolat » si le taux est important (le sérum est clair après centrifugation).
3. Les manifestations fonctionnelles (uniquement au-dessus de 4 à 5 g/100 ml) : céphalées, asthénie, somnolence, dyspnée.

Explorations

1. La méthémoglobine est identifiée par spectroscopie et dosée par spectrophotométrie (bande d'absorption à 630 nm, sauf pour les hémoglobinoses).
2. L'hémogramme peut montrer une anémie par hémolyse associée et la présence, dans les hématies, de corps de Heinz. Une polyglobulie modérée peut coexister dans les formes congénitales.
3. Si la nature congénitale est présumée, chercher soit un déficit érythrocytaire en méthémoglobine-réductase (syn : diaphorase) transmis selon un mode autosomal récessif, soit une hémoglobine anormale M (électrophorèse de l'hémoglobine) à transmission autosomale dominante.

Principales complications

Coma et dépression respiratoire (au-dessus de 8 g/100 ml), conséquences de l'hémolyse éventuellement associée (collapsus, néphropathie tubulo-interstitielle aiguë).

Traitement

1. Formes secondaires à une intoxication par ingestion : lavage d'estomac (après intubation trachéale si le sujet est inconscient) et purgatif ; perfusion intraveineuse lente de bleu de méthylène (1 à 3 mg/kg) utilisé sous forme de solution à 1 % introduite dans du sérum glucosé isotonique ; oxygénothérapie par sonde nasale ; exsanguino-transfusion si la méthémoglobinémie est massive (troubles de la conscience), résiste au bleu de méthylène ou est accompagnée d'hémolyse importante.

2. Formes bénignes : suppression du facteur déclenchant.

3. Les méthémoglobinémies congénitales par déficit enzymatique sont habituellement bien tolérées. Les formes secondaires à un déficit en diaphorase répondent au bleu de méthylène et à la vitamine C. Aucun traitement actif dans les méthémoglobinémies congénitales par hémoglobinopathie.

Attention ! Le bleu de méthylène est formellement contre-indiqué en cas de déficit en G-6-PD (voir tableau 140) en raison du risque d'hémolyse.

ANÉMIES HÉMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES

Anémies hémolytiques acquises liées à la présence d'auto-anticorps anti-hématies. Ces anticorps ont une affinité variable, en particulier selon la température : les uns ont une activité maximale à 37 °C (*anticorps dits « chauds »*), et sont généralement, mais non constamment, dirigés contre une structure antigénique du système Rhésus ; les autres ont une activité maximale à 4 °C (*anticorps dits « froids »*) et sont en général dirigés contre le système II, ou d'autres antigènes généralement non Rhésus. L'activation du complément dépend de la nature de l'anticorps. La distinction de ces caractéristiques d'optimum thermique est justifiée par d'importantes différences de présentation clinique et immunologique, d'évolution et de traitement.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'anémie, souvent très importante (le taux d'hémoglobine peut baisser au-dessous de 5 g/dl).
2. Des signes d'hémolyse, tantôt *extravasculaire* (ictère et splénomégalie, notamment dans les formes chroniques ou subaiguës), tantôt *intravasculaire* (hémoglobinémie, hémoglobinurie, notamment dans les variétés aiguës).
3. Des signes cliniques ou biologiques d'auto-immunité ou de maladie lymphoproliférative peuvent orienter vers une cause précise, qui souvent ne se dévoile que secondairement.

Explorations

1. Test de Coombs direct (voir p. 1619) : précise le type immunologique par l'utilisation d'antiglobulines spécifiques et anti-complément.
2. Recherche d'agglutinines froides dans le sérum (titrage à + 4 °C : pathologique au-delà de 1/32^e).
3. Spécificité des anticorps (généralement anti-Rh pour les IgG, anti-I ou anti-i pour les agglutinines froides).

I. FORMES À ANTICORPS CHAUDS

L'hémolyse est continue. Association possible, simultanée ou décalée dans le temps, à une thrombopénie (syndrome d'Evans). Test de Coombs généralement IgG, IgG-C'.

Toujours chercher une cause : leucémie lymphoïde chronique, lymphome malin, lupus érythémateux disséminé, déficits immunitaires, médicaments (alpha-méthyl-dopa, L-dopa, acide méfénamique, hydantoïnes), kyste dermoïde de l'ovaire... Dans un cas sur deux environ, aucune cause n'est décelée : forme idiopathique, d'évolution plus ou moins prolongée ou récidivante. Mortalité possible par résistance au traitement ou complications iatrogéniques.

Traitement

1. Corticothérapie : traitement d'attaque par 1 mg/kg/j de prednisone pendant 4 à 6 semaines, puis posologie lentement dégressive pendant 2 à 3 mois au moins pour obtenir un sevrage complet si possible ; en cas de cortico-dépendance, envisager une splénectomie.
2. Les immunosuppresseurs peuvent être utilisés, notamment après échec des moyens précédents.
3. Les transfusions sont illogiques et inefficaces (destruction rapide des hématies transfusées). Elles ne sont justifiées que dans les formes très sévères et en petites quantités.

II. FORMES À ANTICORPS FROIDS

Principales causes : hémoglobinurie paroxystique a frigore (classiquement syphilitique, plus souvent lors d'une infection virale), pneumopathie à myco-

plasme ; ces formes aiguës guérissent habituellement en quelques semaines ; maladie chronique des agglutinines froides. On en rapproche les hémolyses à anticorps « biphasiques » (agglutinent à froid et activent le complément à chaud).

Diagnostic

Accès d'anémie et d'hémolyse déclenchés ou accrus par le froid (circulation cutanée).

Explorations

Auto-agglutination des hématies macroscopiquement décelable dès le prélèvement. Artefacts d'hémogramme (fausse macrocytose). Test de Coombs généralement de type complément, et taux élevé d'agglutinines froides dans le sérum. Dans le cas de la maladie chronique des agglutinines froides, ce taux est considérable ($> 1/512^e$) et peut apparaître en électrophorèse/immunofixation sous forme d'un composant monoclonal généralement IgM.

Traitement

1. Éviter le refroidissement et traiter éventuellement la cause.
2. Transfusions parfois nécessaires (concentrés érythrocytaires réchauffés) ; corticothérapie et splénectomie inutiles car inefficaces.
3. Maladie des agglutinines froides : chloraminophène, anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab).

ANÉMIES HÉMOLYTIQUES IMMUNO-ALLERGIQUES

L'hémolyse est généralement la conséquence d'une immunisation préalable vis-à-vis de médicaments, et résulte de deux mécanismes possibles :

1. Formation de complexes immuns dans lesquels le médicament joue un rôle antigénique, puis fixation de ces complexes sur les hématies. Nombreux médicaments responsables, souvent après readministration à dose minime : quinine, quinidine, rifampicine, etc. Tableau d'hémolyse aiguë intravasculaire, parfois très grave. Test de Coombs direct de type complément en règle positif et test de Coombs indirect positif avec le sérum du sujet, mais seulement en présence du médicament en cause.

2. Développement d'anticorps contre le médicament préalablement fixé sur les hématies. Médicament habituellement responsable : pénicilline administrée à forte dose.

Diagnostic

1. Hémolyse généralement progressive et intra-tissulaire (ictère à bilirubine libre et splénomégalie éventuelle).

2. Test de Coombs direct de type IgG en général positif et anticorps élué des hématies seulement actif sur des hématies traitées par le médicament.

Traitement

Suppression immédiate et définitive du médicament déclenchant, transfusions de concentrés érythrocytaires, voire échanges plasmatiques et exsanguino-transfusion.

HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE

Syn : maladie de Marchiafava-Micheli. Maladie résultant d'une mutation acquise des cellules souches hématopoïétiques, portant sur un gène (PIG-A) dont le produit est une molécule de membrane (glycosyl-phosphate inositol) : en son absence, ne peuvent s'ancrer sur la membrane plusieurs protéines dont la fonction

principale est de dégrader le complément (CD55 ou *decay accelerating factor*, CD59 ou *membrane inhibitor of reactive lysis*). Les cellules sanguines, principalement les hématies, sont alors anormalement vulnérables à l'action du complément. Évolution chronique. Survie moyenne supérieure à 10 ans.

Diagnostic

Évoqué sur :

1. Des accès d'hémolyse aiguë intravasculaire nocturne aggravés ou déclenchés par une infection, une grossesse, transfusion de plasma, un vaccin TAB, un traitement martial.

2. Hémogramme : anémie régénérative, normocytaire, thrombopénie et neutropénie parfois associées.

3. Des thromboses, en particulier veineuses sus-hépatiques (maladie veino-occlusive du foie, syndrome de Budd-Chiari, p. 654).

Explorations

1. Myélogramme : moelle de richesse variable ; absence de cellules anormales.

2. Fragilité excessive d'une fraction des hématies : test de Ham-Dacie, test au sucrose, tombés en désuétude actuellement.

3. Mise en évidence par cytométrie en flux d'une fraction d'hématies (ou de neutrophiles) déficitaires en antigènes CD55 et CD59.

Traitement

1. Accès hémolytiques : transfusion de concentrés érythrocytaires (le plasma ou les produits susceptibles de contenir du complément peuvent favoriser une poussée hémolytique). L'anticorps monoclonal anti-C5-C9 (éculizumab) permet d'interrompre le processus d'hémolyse rapidement et dans une proportion importante de ces cas.

2. Thromboses : anti-coagulants. L'effet préventif de l'éculizumab est évoqué par certaines études.

3. Les formes aplasiques graves relèvent de la greffe de moelle allogénique.

4. Les androgènes à forte dose peuvent être inconstamment ou transitoirement bénéfiques.

APLASIES MÉDULLAIRES

Caractérisées par une altération essentiellement quantitative de la capacité de production des éléments figurés par la moelle. Peuvent être congénitales ou acquises, globales ou dissociées (atteinte exclusive d'une ou deux lignées), d'installation aiguë ou progressive.

Principales causes :

1. Aplasies globales :

a) acquises : radiations, solvants benzéniques, chimiothérapies antinéoplasiques ou immunosuppressives, certains médicaments (chloramphénicol, hydantoïnes, sels d'or, phénylbutazone, sulfamides, anti-inflammatoires, neuroleptiques, ticlopidine...). Aplasie post-hépatite (aucun des virus actuellement connus n'est directement impliqué). Une origine auto-immune est fréquente (50 à 60 % des cas), mais difficile à démontrer. Pronostic variable selon la variété ;

b) congénitales : maladie de Fanconi (voir p. 704), dyskératose congénitale ou maladie de Zinsser-Cole-Engman (anomalies des phanères associées).

2. Aplasies prédominant sur une lignée :

a) érythroblastopénies aiguës : infection à parvovirus B19, insuffisance rénale aiguë ; érythroblastopénies chroniques : thymome, maladie de Blackfan-Diamond ;

b) neutropénies chroniques congénitales, p. 678 ;

c) Amégacaryocytoses congénitales et thrombopénies constitutionnelles, p. 675.

Les troubles de production médullaire compliquant diverses hémopathies malignes et certains cancers avec métastases médullaires ne sont pas envisagées ici.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'apparition plus ou moins rapide de manifestations témoignant du déficit de production érythrocytaire, granulocytaire, plaquettaire : pâleur, dyspnée d'effort, asthénie, infections principalement bactériennes, purpura, hémorragies muqueuses et viscérales.

2. Hémogramme : anémie normocytaire, normochrome, sans élévation des réticulocytes ; neutropénie ; thrombopénie.

Explorations

1. Myélogramme et surtout biopsie médullaire : appauvrissement modéré ou massif en éléments myéloïdes et permettant de vérifier l'absence d'infiltration maligne et de myélofibrose.

2. Développement qualitativement normal des cellules souches médullaires résiduelles stimulées in vitro par les facteurs de croissance (culture des CFU, voir p. 1605).

3. Cinétique du ^{59}Fe , scintigraphie médullaire à l'indium (voir Études isotopiques en hématologie, p. 1613). Ces examens hautement spécialisés sont rarement nécessaires pour établir le diagnostic.

Principales complications

Surinfections, hémorragies (notamment cérébro-méningées), complications des transfusions (hépatite, allo-immunisation, hémochromatose).

Traitement

1. Formes sévères (neutrophiles $< 200/\text{mm}^3$, plaquettes $< 20\,000/\text{mm}^3$, absence de réticulocytes, moelle pauvre) : greffe de moelle osseuse allogénique (voir p. 179). À défaut d'un donneur compatible ou dans les formes moins sévères (neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$), immunosuppression par cyclosporine ou sérum antilymphocytaire et corticothérapie en cas d'échec (résultats favorables dans la moitié des cas). Dans la majorité des cas, un isolement simple et le respect général des règles d'hygiène, en particulier la prévention des infections manuportées, sont des impératifs suffisants.

2. Formes moins sévères : androgènes per os à doses élevées (noréthandrolone : 1 mg/kg/j). Effet favorable fréquent, après plusieurs mois de traitement, sur l'anémie ; effet plus inconstant et partiel sur la granulopénie et la thrombopénie. Nécessité d'un traitement très prolongé à forte dose et d'une décroissance très lente de la posologie.

3. Mesures symptomatiques :

a) transfusions d'hématies (se contenter d'obtenir un taux d'hémoglobine de 9 à 10 g/100 ml, respecter le plus possible la compatibilité du phénotype entre donneurs et receveur, guetter régulièrement l'apparition éventuelle d'allo-anticorps immuns) ;

b) traitement curatif des infections bactériennes déclarées par antibiothérapie à large spectre immédiatement après les prélèvements bactériologiques, puis guidée en fonction de leur résultat ;

c) transfusions de plaquettes à réserver aux risques hémorragiques menaçants ;

d) la transfusion des leucocytes n'est utile qu'en cas d'infection mettant en jeu le pronostic vital et résistante aux antibiotiques.

e) Facteurs de croissance : l'augmentation des granulocytes après administration de G-CSF est aléatoire et temporaire dans les formes globales. Ce traitement est parfois efficace dans les cas de neutropénie congénitale.

f) Cas particuliers : corticothérapie (maladie de Blackfan-Diamond), immunoglobulines (infection chronique par le parvovirus B19), exérèse d'un thymome.

MALADIE DE FANCONI

Expression d'anomalies génétiques hétérogènes, dont on reconnaît huit types de complémentation. Mode de transmission récessif. Caractérisée par une fragilité chromosomique spécifique des cellules souches hématopoïétiques, utilisée comme test diagnostique *in vitro* (étude des cassures sur lymphocytes en culture, sensibilisée par l'adjonction d'agents alkylants). Pronostic très mauvais (aplasie grave, transformation leucémique possible) en l'absence du seul traitement actuellement efficace (greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques).

Diagnostic

Basé sur :

1. Des signes d'insuffisance médullaire progressive (pâleur, purpura, infections bactériennes tenaces ou itératives) chez un enfant ou un adolescent.

2. Des malformations associées : visage triangulaire, anomalies cardiaques ou rénales (rein en « fer à cheval ») ou des voies excrétrices urinaires, pigmentation cutanée anormale, anomalies osseuses (pouces).

3. Hémogramme : pancytopenie parfois dissociée au début.

Explorations

1. Myélogramme et biopsie médullaire : moelle pauvre.

2. Étude du caryotype lymphocytaire (sang) en présence d'agents inducteurs de cassures (alkylants) : nombreuses cassures chromosomiques. Ce test est pratiquement pathognomonique et peut être utilisé pour un éventuel diagnostic prénatal en cas d'antécédent familial.

Traitement

Voir Greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, p. 179.

AGRANULOCYTOSE AIGUË

Plusieurs mécanismes sont incriminés :

1. Immuno-allergique (par exemple, noramidopyrine), par constitution de complexes immuns médicament-antimédicament provoquant la destruction des cellules les plus mûres de la granulopoïèse médullaire et des polynucléaires circulants (déclenchement par une reprise unique, non dose-dépendante, du médicament). Fréquence des formes inapparentes probablement élevée.

2. Toxique (par exemple, phénothiazines) agissant sur les précurseurs médullaires (nécessité de plusieurs semaines de traitement pour provoquer la granulopénie, et réparation un peu plus lente). Mortalité actuellement faible, mais non nulle, surtout chez les sujets âgés.

3. Exceptionnellement, il s'agit d'une neutropénie cyclique idiopathique (récides tous les 20 à 30 jours).

Diagnostic

Basé sur :

1. L'apparition rapide d'une fièvre élevée, accompagnée d'une altération importante de l'état général.

2. Des ulcérations nécrotiques bucco-pharyngées, parfois également nasales, génitales, anales et cutanées.

3. Hémogramme : polynucléaires neutrophiles $< 100/\text{mm}^3$ avec hématies et plaquettes généralement normaux.

4. Myélogramme : lignée granuleuse absente ou parfois aspect improprement qualifié de « blocage de maturation » au stade promyélocytaire (aspect transitoire, la régénération granuleuse survenant généralement en quelques jours).

5. Chercher inlassablement une cause médicamenteuse, en sachant que dans certains cas une prise unique peut suffire, après sensibilisation antérieure.

Explorations

1. Hémocultures et prélèvements bactériologiques d'une lésion infectée (peau, gorge, organes génitaux).

2. Les tests in vitro destinés à identifier un facteur déclenchant, en particulier médicamenteux, sont en général décevants ou ininterprétables.

Traitement

1. Arrêt de tout médicament suspect ou non indispensable. Proscrire formellement et définitivement l'agent responsable de l'agranulocytose (remettre au sujet une liste des spécialités contenant le produit incriminé).

2. En l'absence de fièvre et sous réserve d'une surveillance clinique rapprochée, on peut éviter l'hospitalisation tant que le patient reste apyrétique. L'évolution se fait vers la régression spontanée de l'agranulocytose en 8 à 10 jours habituellement.

3. En cas d'infection (fièvre) : hospitalisation sans délai, isolement protecteur, mesures d'hygiène stricte ; antibiotiques associés à spectre large par voie parentérale (association bêta-lactamine-aminoside).

4. Les transfusions de leucocytes sont rarement indiquées, sauf en cas de foyer infectieux grave si le myélogramme ne fait pas espérer une restauration rapide.

MYÉLODYSPLASIES

Syn : anémies réfractaires acquises idiopathiques, dysmyélopoïèses, syndromes préleucémiques. Surtout après 50 ans, caractérisées par un trouble qualitatif de production des éléments par la moelle osseuse. Causes possibles : intoxication par le benzène (maladie professionnelles, tableau n° 4), irradiation médicale ou accidentelle (maladies professionnelles, tableau n° 6), chimiothérapie antinéoplasique (alkylants, inhibiteurs de topo-isomérase) traitement immunosuppresseur. Anomalies morphologiques, biochimiques, fonctionnelles, cytogénétiques, témoignant d'une atteinte de la cellule souche, recouvrant un ensemble très hétérogène.

Classification :

1. *Anémie réfractaire* (trouble dominant de l'érythropoïèse) : anomalies de maturation sans excès de myéloblastes ($< 5\%$), avec ou sans excès de sidéroblastes « en couronne » ($>$ ou $< 15\%$).

2. *Syndrome 5q-* : anémie macrocytaire, plaquettes souvent augmentées, mégacaryocytes médullaires « nains » au noyau non segmenté, évolution lente.

3. *Cytopénie réfractaire* (exprimée sur plusieurs lignées) : pancytopenie, pronostic plus réservé.

4. *Anémie réfractaire avec excès de myéloblastes* : augmentation stable, entre 5 et 20 %, des myéloblastes médullaires. Les anémies réfractaires avec excès de myéloblastes *en transformation* (myéloblastes médullaires > 20 % et/ou présence de corps d'Auer) sont considérées comme des leucémies aiguës.

La survie médiane (voir tableau 141) est de 5,7 ans si le score est égal à 0 (risque faible), de 3,5 ans si le score est compris entre 0,5 et 1 (risque intermédiaire 1), d'1,2 ans si le score est compris entre 1,5 et 2 (risque intermédiaire 2), et de 0,4 an si le score est supérieur à 2 (risque élevé).

Tableau 141. — Score pronostique des myélodysplasies.

Score	0	0,5	1	1,5
Blastes médullaires	< 5 %	5-10 %	–	11-20
Cytogénétique	5q-, 20q-, -Y	autres anomalies	monosomie 5, 7 ou anomalie complexe	–
Cytopénies	0/1	2/3	–	–

Diagnostic

Basé sur :

1. Des anomalies d'hémogramme d'abord peu prononcées (macrocytose ou neutropénie isolées), puis plus évocatrices (anémie normo- ou macrocytaire non régénérative, thrombopénie, monocytose, rarement thrombocytose), isolées ou associées.

2. L'aspect du médullogramme : moelle souvent riche, mais comportant des anomalies morphologiques plus ou moins prononcées de type granulations neutrophiles raréfiées ou dystrophiques, mégacaryocytes nains ou non polylobés, asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique des érythroblastes, augmentation de la proportion des cellules myéloïdes immatures (myéloblastes). La coloration de Perls décèle la présence éventuelle de sidéroblastes anormaux (p. 1604). *Attention !* Ces anomalies, peu prononcées au début, ne doivent faire évoquer le diagnostic qu'avec prudence, d'autant qu'il n'y a dans ces cas ni urgence, ni sanction thérapeutique immédiate.

3. Les techniques de culture des progéniteurs hématopoïétiques in vitro révèlent la raréfaction des colonies qui sont peu riches en cellules (clusters).

4. L'étude du caryotype des cellules médullaires peut déceler des anomalies de valeur diagnostique ou pronostique : trisomie 8, monosomies complètes (5, 7) ou partielles (5q, 7p, 20q), etc.

Traitement

1. Il n'y a pas de traitement simple et régulièrement actif. Nombreux sont les cas où la maladie est bien tolérée pendant de nombreuses années.

2. Lorsque l'insuffisance médullaire devient importante, elle implique le recours aux traitements symptomatiques :

a) en cas d'anémie mal tolérée, transfusions (source possible d'hémochromatose, notamment dans l'anémie sidéroblastique). L'érythropoïétine (à doses fortes, voir p. 142) peut réduire l'importance de l'anémie. Les critères prédictifs de réponse à cet agent sont un taux d'EPO endogène plus bas que ne le voudrait le degré de l'anémie (par exemple, EPO < 500 mUI/l pour un taux d'hémoglobine de 8 g/dl) et le caractère modéré de l'anémie ;

b) antibiothérapie en cas d'infection, transfusions de plaquettes en cas de risque hémorragique patent.

3. La lénalidomide peut être bénéfique en cas de syndrome 5q- (réduction des besoins transfusionnels).

4. Les chimiothérapies sont en général contre-indiquées. Cependant, les formes de risque intermédiaire 2 et élevé peuvent tirer bénéfice d'un traitement par agents hypométhylants (5-azacytidine, décytabine). La transformation en leucémie aiguë a un très mauvais pronostic.

5. La greffe de moelle, lorsqu'elle est possible chez des sujets jeunes, est le seul traitement potentiellement curatif.

LEUCÉMIES AIGÜES

Proliférations malignes de cellules hématopoïétiques avec insuffisance médullaire. Surviennent à tout âge, mais avec une particulière fréquence chez l'enfant et après 60 ans. Primitives dans la grande majorité des cas, mais parfois secondaires à une hémopathie chronique (syndrome myéloprolifératif, myélodysplasie...) ou favorisées par une irradiation, une chimiothérapie antinéoplasique ou immunosuppressive, une intoxication par le benzène (maladie professionnelles, tableau n° 4), une irradiation médicale ou accidentelle (maladies professionnelles, tableau n° 6) ou une anomalie génétique (trisomie 21).

Évolution marquée par la fréquence de rémissions complètes sous l'influence du traitement. Le pronostic est étroitement dépendant des facteurs pronostiques cytogénétiques et immunocytologiques (voir tableau 142), notamment dans les formes lymphoblastiques du jeune enfant où de très longues rémissions, supérieures à 10 ans, permettent de parler de guérison dans globalement deux tiers des cas. Chez l'adulte, la probabilité de guérison est de 35 à 45 % dans les formes myéloblastiques, moindre dans les formes lymphoblastiques.

Diagnostic

Basé sur :

1. Des manifestations d'insuffisance médullaire : pâleur, purpura cutanéomuqueux ou syndrome hémorragique diffus, gingivo-stomatite ou angine ulcéro-nécrotique.

2. Des signes liés à la prolifération maligne : adénopathies, splénomégalie, atteinte des nerfs crâniens (surtout V, oculomoteurs, VII), localisations tumorales cutanées (leucémides) testiculaires, médiastinales.

3. Hémogramme : anémie, thrombopénie, granulocytopénie d'importance variable et parfois dissociées. Présence de cellules anormales (blastes), fréquente mais non constante, parfois en quantité considérable (formes hyperleucocytaires).

4. Myélogramme : présence constante de cellules immatures, classées selon leur morphologie en variété lymphoblastique ou non lymphoblastique (voir tableau 142). Les difficultés d'interprétation sont rares en milieu spécialisé. Elles peuvent être liées à la pauvreté du frottis (myélofibrose associée), au faible pourcentage des blastes dans certains états préleucémiques.

Explorations

Caryotype des cellules malignes, antigènes de différenciation par cytométrie, recherche de mutations spécifiques (laboratoires hautement spécialisés) sont utiles pour l'évaluation pronostique (voir tableau 142). Certaines mutations (FLT3, de mauvais pronostic, CEBPA, de meilleur pronostic) ne sont décelables que par biologie moléculaire.

Recherche d'une localisation méningée par ponction lombaire dans les variétés lymphoblastiques : augmentation de la protéinorachie, présence de cellules blastiques.

Hémostase : la thrombopénie est généralement isolée ou associée à des manifestations de coagulation intravasculaire disséminée (voir Syndromes de défibrination, p. 738), notamment dans les variétés promyélocyaires.

Uricémie et phosphorémie parfois très élevées (variétés lymphoblastiques).

Radiographies du squelette : bandes de décalcification métaphysaires, surtout chez l'enfant.

Hypoxémie artérielle en cas de leucostase pulmonaire (variétés hyperleucocytaires).

Traitements

L'objectif est l'obtention d'une *guérison* (75 % des enfants, 40 % chez l'adulte).

1. *Traitement d'induction* : vise l'obtention d'une rémission complète. Polychimiothérapie dont les modalités diffèrent selon les formes cytologiques, les indices pronostiques :

a) association de corticoïdes, de vincristine, d'une anthracycline et d'asparaginase dans les formes lymphoblastiques ;

b) association de cytosine arabinoside et d'une anthracycline dans les formes non lymphoblastiques ;

c) l'acide transrétinoïque (voir p. 311) ou l'arsenic (voir p. 73) induisent la maturation de cellules malignes dans les variétés promyélocyaires. Cette propriété remarquable ne dispense pas d'y associer une chimiothérapie ;

d) La cytosine arabinoside administrée à faible dose en cures discontinues donne parfois un bon résultat dans les variétés non lymphoblastiques, en particulier chez les patients âgés ne pouvant supporter un traitement d'induction.

La période d'aplasie médullaire induite par ces chimiothérapies dure 3 à 4 semaines, justifiant le recours à un isolement en chambre protégée, aux mesures préventives et curatives contre les infections bactériennes, fongiques, un support transfusionnel plaquettaire et érythrocytaire jusqu'à régression des signes de pancytopenie. Le contrôle de la moelle osseuse permet alors de définir une rémission par l'aspect normal et non infiltré.

2. *Prévention des rechutes* :

a) *méningées* : surtout dans les variétés lymphoblastiques, par chimiothérapie intrathécale (méthotrexate, cytosine arabinoside) ;

b) *médullaires* : par une ou plusieurs chimiothérapies à fortes doses (intensification), par traitements séquentiels étalés sur 1 ou 2 ans (réinductions), par greffe de moelle osseuse autologue (conceptuellement proche d'une intensification) ou surtout greffe de moelle osseuse allogénique (voir p. 179). Celle-ci n'a de chance de réussite que chez des patients jeunes (< 50 ans) ayant un donneur compatible dans leur fratrie. La morbidité et la mortalité de cette technique sont importantes et les résultats globaux chez des patients en première rémission complète laissent espérer 50 % de survivants guéris. L'indication de l'allogreffe de moelle dépend des critères pronostiques (voir tableau 142).

Tableau 142. — Principales variétés des leucémies aiguës.

TYPE CYTOLOGIQUE	PHÉNOTYPE CYTOCHIMIE	CARYOTYPE PRINCIPALES ANOMALIES	PARTICULARITÉS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES	PRONOSTIC
Lymphoblastique L1 ou L2	Pré-pré B (CD19) Commun (CD19/CD10) Pré B (chaîne μ cytoplasmiques) Pré T (CD7) T (CD7/CD2)	hypo- ou hyperdiploïdie t(4;11), t(9;22) t(1;19) t(11;14)	Les formes pré-pré B, communes et pré B sont l'apanage de l'enfant Fréquence de l'atteinte méningée et testiculaire. Masse médiastinale (T)	Meilleur pronostic des formes communes, pré B (curabilité : 75 %) Mauvais pronostic des formes avec t(4;11) ou t(9;22) (curabilité faible par les moyens conventionnels)
Lymphoblastique L3	B (lg de membrane)	t(8;14)	Rare	Mauvais
Myéloblastique M1, M2	Peroxydase(+) CD33	M1 : -7, +8, t(9;22) M2 : t(8;21), -7, +8	Formes communes chez l'adulte	Meilleur pronostic : formes avec corps d'Auer, non tumorales, non hyperleucocytaires, avec t(8;21) (curabilité : 50 %) Mauvais pronostic des formes avec délétion - 5, + 7, ou anomalies cytogénétiques complexes
M3 Promyélocytaire		t(15;17)	Coagulation intravasculaire disséminée	Meilleur pronostic (curabilité : 85 %)
M4 Myélomonocytaire	Estérases CD11b, CD14	Inv16 (association avec éosinophilie) t(6;9) avec basophilie	Localisations gingivales, cutanées et méningées	Meilleur pronostic des formes avec Inv 16
M5 Monoblastique		Délétion 11, t(9;11), t(4;11)		
M6 Érythroleucémie	Glycophorine A, PAS	Complexes	Érythroblastes dystrophiques	
M7 Mégacaryoblastique	CD14a Peroxydase(-)		Myélofibrose associée Fréquente chez les trisomiques 21	Mauvais pronostic

LEUCÉMIE MYÉLOMONOCYTAIRE

Leucémie combinant les aspects d'un syndrome myéloprolifératif (splénomégalie, hyperleucocytose, myélémie) et ceux d'une myélodysplasie (monocytose, troubles de maturation des lignées myéloïdes). Observée surtout après 60 ans, plus rarement chez le jeune enfant où elle dépend d'un excès de sensibilité la moelle au GM-CSF.

Diagnostic

1. Splénomégalie et hépatomégalie inconstantes.
2. Hémogramme : hyperleucocytose avec présence d'éléments granuleux immatures et monocytose excessive, anémie et thrombopénie d'importance variable.

Explorations

1. Myélogramme : prolifération d'éléments granuleux avec excès de myéloblastes et de promyélocytes.
2. Diverses anomalies biologiques sont fréquentes, notamment, dans la forme de l'enfant : hypergammaglobulinémie, présence d'anticorps antinucléaires, modifications des antigènes de groupe sanguin, excès d'hémoglobine F.

Traitement

Pas de traitement réellement efficace. Les chimiothérapies (étoposide, cytosine arabinoside) ont pour ambition une réduction tumorale (rate, hyperleucocytose). Chez les patients jeunes, une greffe de moelle allogénique peut être appropriée.

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

Prolifération monoclonale d'une cellule souche pluripotente, observée surtout entre 20 et 50 ans, parfois favorisée par une intoxication par le benzène (maladie professionnelles, tableau n° 4), une irradiation médicale ou accidentelle (maladies professionnelles, tableau n° 6). Liée à une translocation fusionnant les gènes *Abelson* (9q34) et *BCR* (22q11). Le gène de fusion qui en résulte (*BCR/Abl*) a une activité tyrosine kinase stimulant la prolifération incontrôlée des cellules. Prognostic bouleversé par les traitements actuels (survie à 5 ans > 90 %).

Diagnostic

1. Splénomégalie, parfois absente dans les formes révélées tôt.
2. Hémogramme : hyperleucocytose généralement importante, pouvant dépasser $100\,000/\text{mm}^3$; présence d'éléments de la lignée granuleuse aux divers stades de maturation (myélémie), sans hiatus de maturation ni excès de blastes (< 5 %). Thrombocytose variable, anémie rare en phase chronique.

Explorations

1. Mise en évidence du gène de fusion *BCR-Abelson* résultant de la translocation 9-22 par PCR (p. 1770). Cette technique très sensible peut être effectuée à partir d'un prélèvement de sang. Elle peut fournir des résultats quantitatifs utiles pour suivre les effets du traitement.
2. Prélèvement de moelle réellement utile que pour l'étude du caryotype : moelle riche en éléments de la lignée granuleuse aux divers stades de maturation, avec moins de 20 % d'éléments très jeunes (promyélocytes et myéloblastes).
3. Caryotype médullaire (les cellules observées dans le sang ne forment que peu ou pas de mitoses) : chromosome Philadelphie, corres-

pendant à une translocation entre les chromosomes 9 et 22 ; autres anomalies chromosomiques rares en phase chronique.

4. Hyperuricémie.

Principales complications

1. Une transformation aiguë est à redouter devant une altération de l'état général, une anémie, une thrombopénie, un excès de polynucléaires basophiles, une résistance au traitement (phase dite d'accélération). Attestée par l'augmentation du taux des blastes dans le sang (< 10 %) ou la moelle (> 30 %), généralement de type myéloblastique, parfois de type lymphoblastique.

2. Les thromboses vasculaires, la goutte, classiques, sont aujourd'hui faciles à éviter.

Traitement

1. Phase chronique

a) Les inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib, dasatinib, nilotinib) normalisent l'hémogramme (réponse hématologique) en 3 à 6 mois dans la quasi-totalité des cas, font disparaître le chromosome Philadelphie (réponse cytogénétique complète) en 6 à 12 mois dans 60 à 80 % des cas, et réduisent de 3 Logs (40 à 70 % des cas) ou font disparaître (20 à 40 % des cas) le transcrit BCR/Abl. Le taux de patients vivants à 5 ans avec ce traitement est actuellement supérieur à 90 %. Certains patients développent des mutations du transcrit BCR/Abl lui conférant une résistance à ces traitements (la plus redoutable étant la mutation T315I).

b) La greffe de moelle osseuse allogénique est dorénavant proposée aux patients en échec des inhibiteurs de tyrosine kinase.

c) L'interféron à la dose de 5 millions U/m²/j, utilisé avant la disponibilité des inhibiteurs de tyrosine kinase, a une efficacité moindre que ces derniers, mais nombre de patients traités par ce médicament sont en état de guérison stable et à long terme.

d) La chimiothérapie par hydroxyurée (2 à 3 g/j) associée à des boissons alcalines et un hypo-uricémiant n'est actuellement indiquée qu'en cas de contre-indication des traitements précédents, ou transitoirement au début pour un contrôle rapide d'une thrombocytose menaçante.

2. Phase de transformation

Une réponse de bonne qualité peut être obtenue par une chimiothérapie proche de celle utilisée dans le cas d'une leucémie aiguë myéloïde, associée à un inhibiteur de tyrosine kinase. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste ici une indication opportune.

LEUCÉMIE CHRONIQUE À ÉOSINOPHILES

Récemment identifiée au sein du groupe hétérogène des syndromes hyperéosinophiliques chroniques (voir p. 1023) par la présence de translocations chromosomiques spécifiques.

Diagnostic

Splénomégalie inconstante.

Explorations

1. Hyperéosinophilie, dépassant souvent 10 000/mm³, avec présence d'éosinophiles immatures. Fibrose médullaire.

2. Augmentation de la tryptase.

3. Caryotype : t(1;4)(q44;q12). Mise en évidence du transcrit de fusion PDGFRA-FIP1L1 (biologie moléculaire).

Complications

La principale complication est une cardiopathie restrictive. Transformation leucémique aiguë.

Traitement

Les inhibiteurs de tyrosine kinase, en particulier l'imatinib ont une efficacité spectaculaire, même à faible dose. L'interféron recombinant est utile dans les formes réfractaires.

SPLÉNOMÉGALIE MYÉLOÏDE

Syn : myélofibrose primitive. Affection de cause inconnue, caractérisée par une métaplasie myéloïde hépatosplénique, une myélofibrose et une ostéomyélosclérose. Frontières souvent imprécises avec les autres syndromes myéloprolifératifs. Survenue après 40 ans. Pronostic fatal, mais parfois après une longue évolution (5 à 10 ans, voire davantage).

Diagnostic

Basé sur :

1. La splénomégalie, souvent énorme.
2. L'hépatomégalie plus ou moins importante.
3. L'hémogramme : anisopoïkilocytose (hématies en larmes) et présence d'un taux modéré d'érythroblastes et d'éléments immatures de la lignée myéloïde (myélémie). Anémie ou polyglobulie, leucopénie ou hyperleucocytose ($< 30\,000/\text{mm}^3$ généralement), thrombopénie ou hyperplaquettose.

Explorations

1. Biopsie médullaire : myélofibrose importante accompagnée ou non d'ostéo-myélosclérose. La richesse médullaire, initialement importante, diminue considérablement en cours d'évolution.
2. Détection de la mutation *Jak2* dans 50 % des cas.
3. La métaplasie myéloïde splénique peut être démontrée par marquage à l' ^{111}In ou au ^{59}Fe (voir Études isotopiques en hématologie, p. 1613). Ces examens sont peu utiles en pratique.
4. Radiographies du squelette : os parfois anormalement denses et élargissement de la corticale des os longs.
5. Hyperuricémie.

Principales complications

Distension et inconfort abdominal, hypertension portale, infarctus splénique, insuffisance médullaire, goutte, acutisation.

Traitement

1. Purement symptomatique dans la majorité des cas : allopurinol et transfusions éventuelles.
2. En cas de forte élévation des hématies, des leucocytes ou des plaquettes : hydroxyurée à posologie modérée, sous surveillance stricte.

3. Splénectomie contre-indiquée, sauf en cas de cytopénie sévère par hyperdestruction splénique (démonstration isotopique préalable) ou d'infarctus massif.

MALADIE DE VAQUEZ

Syn : polyglobulie primitive, érythrémie. Observée surtout après 40 ans. Aujourd'hui définie par la présence de la mutation V617F de la Janus kinase 2 (*Jak2*) dans 95 % des cas, conférant une croissance indépendante de la stimulation érythropoïétique. Survie moyenne supérieure à 10 ans, souvent obtenue grâce au traitement. Doit être distinguée des polyglobulies secondaires (voir p. 682) et des fausses polyglobulies (thalassémies mineures, hémococoncentration).

Diagnostic

Basé sur :

1. L'érythrose cutanée et muqueuse, les manifestations fonctionnelles : céphalées, vertiges, somnolence, prurit après exposition à l'eau.
2. La splénomégalie modérée.
3. La dilatation des vaisseaux conjonctivaux et des veines rétinienne.
4. L'hémogramme : élévation du nombre de globules rouges, du taux d'hémoglobine et d'hématocrite, pas toujours parallèle au degré de l'hypervolémie globulaire ; polynucléose neutrophile modérée ; parfois hyperplaquettose importante.

Explorations

1. Augmentation du volume globulaire total mesurée par méthode isotopique dépassant 36 ml/kg chez l'homme et 32 ml/kg chez la femme (voir Mesure du volume sanguin, p. 1613).
2. Absence de cause de polyglobulie secondaire (p. 682), notamment gaz du sang normaux, échographie rénale normale.
3. Présence de la mutation *Jak2* dans 95 % des cas (neutrophiles sanguins).
4. Taux d'érythropoïétine non augmenté.
5. Croissance spontanée des progéniteurs érythroblastiques in vitro, sans adjonction d'érythropoïétine (laboratoires très spécialisés, examen ayant perdu de son intérêt diagnostique depuis la mise en évidence de la mutation *Jak2*).
6. Hyperuricémie.
7. Biopsie médullaire : moelle riche, érythroblastique, fibrose absente ou discrète.

Principales complications

Thromboses artérielles et veineuses, syndrome de Budd-Chiari, hémorragies, goutte, myélofibrose, insuffisance médullaire, leucémie aiguë myéloïde ou inclassable secondaire.

Traitement

1. Saignées, nécessaires initialement si l'importance de la polyglobulie ne permet pas d'attendre le délai d'action des autres traitements (risque majeur de thromboses quand l'hématocrite atteint 60 %). Également comme traitement de fond, en particulier chez les sujets jeunes. Surveillance régulière de l'hémogramme et rythme des saignées adapté pour obtenir un hématocrite en permanence proche de 45 %. Ne pas

s'étonner de la survenue d'une microcytose par déficit martial lié à la soustraction de sang : respecter l'hyposidérémie dans ce cas.

2. Chimiothérapie. L'hydroxyurée est le médicament le plus maniable et le plus sûr, peu toxique, et non leucogène. Provoque à la longue une importante macrocytose ($> 120 \mu^3$) sans conséquence. Le pipobroman contrôle bien l'augmentation de la lignée rouge, peu ou pas celle des plaquettes.

3. Phosphore radio-actif (^{32}P), dont la dose est déterminée en fonction de la taille, du poids et du degré d'hypervolémie. Très efficace, mais seulement après un délai de 2 à 3 mois et pendant un temps limité, en moyenne 1 an et demi. Préféré chez les sujets âgés en mauvais état vasculaire. Ne pas faire de saignées pendant les 15 jours suivant son administration. Leucogène (10 % des cas traités).

4. Allopurinol en cas d'hyperuricémie.

THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE

Le plus fréquent des syndromes myéloprolifératifs chroniques. Affection de l'adulte et du sujet âgé, mais des cas sont connus dès l'adolescence. Détection de la mutation *Jak2* dans 50 % des cas. Pronostic variable, possibilité d'une longue tolérance clinique.

Diagnostic

1. Expression souvent latente, découverte par un hémogramme systématique : plaquettes habituellement très élevées (1 à 3 millions/mm³, parfois plus). Absence de polyglobulie, de myélémie franche, d'anisocytose (caractères distinctifs des autres syndromes myéloprolifératifs).

2. Splénomégalie très évocatrice si elle est présente.

3. Absence de cause de thrombocytose secondaire (carence en fer, réaction inflammatoire, asplénie).

4. Signes micro-circulatoires : sensations de cuisson palmo-plantaire, livedo réticulaire.

5. Thromboses artérielles et veineuses (5 % des cas), ou hémorragies cutanées (purpura) ou muqueuses (5 % des cas).

Explorations

1. Mutation *Jak2* présente dans les neutrophiles sanguins (50 % des cas).

2. Négativité de la recherche d'une translocation entre les chromosomes 9 et 22 (biologie moléculaire ou caryotype).

3. Myélofibrose médullaire peu prononcée ou absente.

Traitement

1. Chimiothérapie : hydroxyurée (20 à 30 mg/kg/jour, voir p. 192). En cas de résistance ou de mauvaise tolérance (rares) : anagrélide.

2. Anti-agrégants plaquettaires, seuls (si thrombocytemie modérée) ou associés à la chimiothérapie.

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Caractérisée par une prolifération monoclonale de lymphocytes B. Un clone de lymphocytes B est décelable dans le sang chez 3,5 % de la population générale et 13 % des ascendants, collatéraux et descendants d'un sujet atteint. Il existe une grande hétérogénéité des caractéristiques clonales dont certaines ont une inci-

dence pronostique : caractère muté ou non muté des gènes d'immunoglobulines, expression de CD38, de ZAP-70, anomalies cytogénétiques (explorations limitées à des laboratoires hautement spécialisés). Le pronostic est très variable, avec possibilité de très longues survies spontanées, même en dehors de tout traitement. L'importance de l'atteinte des organes lymphoïdes (ganglions, rate) et l'existence d'une anémie et/ou d'une thrombopénie sont de signification défavorable. Ces critères servent de base à une classification en trois stades :

1. Stade A : signes d'intumescence lymphoïde (ganglions, rate) limités ou absents, hémoglobine > 10 g/dl, plaquettes $> 100\,000/\text{mm}^3$ (survie : plus de 10 ans).

2. Stade B : signes d'intumescence lymphoïde (ganglions, rate) marqués, hémoglobine > 10 g/dl, plaquettes $> 100\,000/\text{mm}^3$ (survie médiane : 7 ans).

3. Stade C : hémoglobine < 10 g/dl, plaquettes $> 100\,000/\text{mm}^3$, quels que soient les signes d'intumescence lymphoïde (survie médiane : 5 ans).

Diagnostic

Chez un sujet d'âge mûr, basé sur :

1. Une découverte fortuite d'hélogramme (deux tiers des cas).

2. Des adénopathies plus ou moins nombreuses, fermes, indolores, symétriques.

3. Une splénomégalie, voire d'autres manifestations d'hyperplasie lymphoïde (hypertrophie amygdalienne en particulier).

4. Hélogramme : augmentation du taux des petits lymphocytes très variable dans son degré ($10\,000$ à $500\,000/\text{mm}^3$). Présence de formes nucléaires disloquées sur frottis (ombres de Gumprecht). Anémie et thrombopénie fréquentes (par mécanisme immunologique ou insuffisance médullaire).

Explorations

1. Cytométrie en flux. Immunophénotype caractéristique : monotypie (κ ou λ) des chaînes légères des immunoglobulines de membrane dont la densité est anormalement faible. Coexpression des marqueurs CD5, CD19, CD23, CD79b ; absence d'expression des marqueurs CD10 et FMC7. Ce critère diagnostique s'impose aujourd'hui et rend caduque la mise en évidence d'une infiltration de la moelle osseuse par le myélogramme et/ou la biopsie ostéo-médullaire.

2. Exploration immunitaire : diminution des immunoglobulines sériques (électrophorèse des protéines). L'atteinte de l'immunité cellulaire est surtout le fait des traitements.

3. Possibilité de manifestations d'auto-immunité, notamment de test de Coombs direct positif, ou d'autres témoins sériques d'auto-immunisation.

4. Critères annonçant une évolution plus rapide et une moindre sensibilité aux traitements : principalement cytogénétiques (17p-, translocations, anomalies complexes).

Principales complications

Infections (bactériennes, virales, fongiques, parasitaires), anémie hémolytique ou thrombopénie auto-immunes, insuffisance médullaire, transformation en leucémie prolymphocytaire, en lymphome malin (syndrome de Richter), cachexie.

Traitement

1. Abstinence thérapeutique légitime dans les formes d'expression modeste (stades A et stades B peu évolutifs). Souvent déroutante pour

les patients, notamment en cas d'hyperlymphocytose importante, elle est légitimée par les résultats d'essais cliniques.

2. Stades évolutifs B et C. *Aucun traitement n'est curateur et la survie globale n'est pas influencée par l'ordre dans lequel ces traitements sont administrés.* Plusieurs options possibles :

a) fludarabine, seule ou associée au cyclophosphamide et/ou au rituximab : réponses et de très bonne qualité fréquentes, immunodépression (CD4) durable ;

b) chloraminophène : peu toxique, particulièrement adapté aux patients âgés et fragiles ;

c) polychimiothérapie associant adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, et prednisone ;

d) alemtuzumab : rapidement efficace sur les atteintes sanguines et spléniques, très immunodépresseur (CD4).

3. D'autres approches thérapeutiques sont envisageables après échec d'une ou plusieurs des précédentes : bendamustine, lénalidomide, intensification par autogreffe de moelle osseuse, allogreffes à conditionnement atténué ou non (indiquée chez les patients ayant une mutation de 17p), etc.

4. Corticoïdes en cas d'anémie hémolytique auto-immune (voir p. 700), antibiotiques en cas de surinfection, antiviraux (poussées d'herpès, de zona) immunoglobulines en cas de déficit symptomatique. Les vaccins antitétanique et antipoliomyélitique, loin d'être contre-indiqués, sont utiles. Les vaccins vivants atténués sont, en revanche, formellement contre-indiqués. La vaccination antigrippale est d'efficacité incertaine, mais non contre-indiquée.

LEUCÉMIE À TRICHOLEUCOCYTES

Syn : leucémie à cellules chevelues, réticulo-endothéliose leucémique, histio-lymphocytose médullaire et splénique. Affection maligne dont les cellules expriment une appartenance à la lignée lymphoïde B, mais ne correspondent à aucun aspect physiologique connu.

Diagnostic

Basé sur :

1. Une splénomégalie parfois volumineuse, plus souvent absente dans les formes débutantes.

2. L'hémogramme montre une neutropénie et/ou thrombopénie sont souvent marquées. Dans un cas sur deux, les tricholeucocytes sont identifiables dans le sang, mais ignorés ou confondus avec des monocytes ou des grands lymphocytes si l'examineur n'est pas très averti. Leur activité phosphatase acide résistante à l'acide tartrique est très caractéristique.

3. La maladie est parfois révélée par une complication infectieuse, en particulier bactérienne ou à mycobactérie.

Explorations

1. Examen histologique de la moelle osseuse (biopsie médullaire) : infiltration médullaire par les tricholeucocytes et existence d'une myélofibrose.

2. Immunophénotype (rarement indispensable au diagnostic) : expression des marqueurs B (surtout CD22, CD103).

Traitement

1. Deux médicaments d'efficacité globalement comparable peuvent être proposés en premier : la cladribine (IV ou SC, 5 jours de suite) et la déoxycoformycine (IV, injections bimensuelles pendant trois mois). Elles normalisent l'hémogramme en 3 mois, sont bien tolérées en général, et induisent une immunodépression CD4 durable (6-12 mois).

2. En cas d'échec ou de résistance aux médicaments précédents : interféron recombinant, (3 millions d'unités SC, 3 fois/semaine). L'amélioration hématologique est patente en 6 mois, maximale en un an. On peut alors opter pour une poursuite à très faible posologie (1 million d'unités trois fois par semaine). Le rituximab est aussi parfois actif aussi dans ces cas.

3. Ces traitements ont rendu obsolète la pratique d'une splénectomie et transformé le pronostic de la maladie.

LYMPHOME DE HODGKIN

Syn : lymphogranulomatose maligne. Surtout entre 15 et 50 ans. Reconnue désormais comme une variété de lymphome B. Cause inconnue, mais on suspecte un rôle (partiel) de l'infection par le virus d'Epstein-Barr, dont les séquences nucléiques sont intégrées dans le génome des cellules pathologiques dans 50 % des cas. Certains cas sont observés chez des sujets atteints de déficit immunitaire acquis (infection par le VIH). Il existe quatre formes histologiques : lympho-histiocytaire (I, variété nodulaire ou diffuse), scléro-nodulaire (II), granulomateuse ou à cellularité mixte (III), à déplétion lymphocytaire (IV). Ces deux dernières sont de moins bon pronostic.

L'étude de l'extension permet de différencier quatre stades : a) stade I : atteinte d'un ou de deux territoires ganglionnaires contigus du même côté du diaphragme ; b) stade II : atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires non contigus du même côté du diaphragme ; c) stade III : atteinte ganglionnaire sus- et sous-diaphragmatique ; d) stade IV : atteinte ganglionnaire et viscérale, moelle, poumon, foie, etc.

La guérison est fréquente grâce à un traitement rigoureux. La survie après 10 ans est de 90 % pour les stades I et II, de 60 à 80 % pour les stades III et IV.

Diagnostic

Doit être soupçonné :

1. Devant une adénopathie superficielle isolée et inexplicable quel qu'en soit le siège (cervical, axillaire, inguinal), un élargissement du médiastin.

2. En cas de fièvre ou de sueurs inexplicables, d'un prurit rebelle (intérêt majeur de la tomодensitométrie pour le diagnostic, les adénopathies pouvant être uniquement abdominales).

Explorations

1. Adénogramme d'un ganglion superficiel : présence de cellules de Sternberg.

2. Examen anatomopathologique d'un ganglion. En l'absence d'adénopathie superficielle, recourir au prélèvement d'un ganglion profond (thoracotomie, laparotomie).

3. Extension précisée par tomодensitométrie thoraco-abdominale et PET-Scan (voir p. 1761).

4. Le dosage de la LDH supplante aujourd'hui les signes inflammatoires classiques.

Il convient de répéter ces examens au cours de l'évolution afin de dépister précocement les rechutes.

Principales complications

1. Localisations extra-ganglionnaires par contiguïté avec une atteinte ganglionnaire : épidurite, péricardite, pleurésie.

2. Mauvaise réponse au traitement, rare mais possible : elle est aujourd'hui repérable très tôt, dès les premières cures de chimiothérapie par le PET-scan.

3. Toxicité précoce ou tardive des traitements : stérilité (rôle des alkylants chez l'homme, d'une éventuelle irradiation ovarienne chez la femme), cardiomyopathie (anthracyclines), hypothyroïdie (saturation iodée après investigations radiologiques, irradiation cervicale), tumeurs solides, leucémie aiguë ou lymphome malin favorisés par la chimiothérapie et/ou les radiations, atteinte radique du poumon ou de l'intestin grêle, sténoses artérielles. Le risque de troubles de croissance chez l'enfant fait écarter autant que possible le recours à l'irradiation de cartilages fertiles.

4. Rechutes ganglionnaires ou viscérales. Elles sont d'autant plus fâcheuses qu'elles surviennent en territoire déjà irradié.

5. Déficit immunitaire parfois prolongé exposant aux infections virales (zona).

Traitement

L'objectif est la guérison au prix d'un minimum de séquelles, quels que soient le degré d'extension et l'existence de facteurs pronostiques défavorables. Deux risques contraires (insuffisance thérapeutique et accroissement du danger iatrogène) conduisent à adapter le traitement selon le degré d'extension et les facteurs induisant de risque de rechute.

1. L'orientation actuelle est de réduire les doses de chimiothérapie et les volumes cibles de l'irradiation. L'association ABVD (adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) est aujourd'hui préférée à l'association MOPP (chlorméthine, vincristine, procarbazine et prednisone), en raison des risques hématologiques (myélodysplasies) et gonadique (stérilité masculine) moindres. Elle expose en revanche à un risque myocardique (vérification de la fraction d'éjection systolique avant traitement).

2. Dans les formes résistantes (non chimiosensibles) ou en rechute précoce, un traitement intensif (généralement chimioradiothérapique) associant une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (voir p. 180) peut donner de bons résultats.

3. Irradiation complémentaire de certaines localisations (os, rachis...) ; intervention chirurgicale (laminectomie) en cas de compression médullaire. Splénectomie en cas de localisation macroscopique résiduelle après chimiothérapie (échographie, PET-scan).

4. Grossesse. Interruption médicale si terme peu avancé (1^{er} trimestre). Si la grossesse est plus avancée et en dehors de formes très rapidement évolutives, retarder les explorations (en particulier d'imagerie sous diaphragmatique) et traiter par une chimiothérapie « d'attente » non fœtotoxique (Velbé).

5. Protection de la fertilité chez ces sujets jeunes : conservation de sperme chez les hommes qui doivent être prévenus du risque de stérilité (efficacité très inconstante d'une fécondation par sperme conservé). Transposition ou transplantation ovarienne, ou conserva-

tion de tissu ovarien pour réimplantation ultérieure si une irradiation pelvienne est nécessaire.

6. Surveillance de patients et dépistage des séquelles. La guérison de la maladie est probable en l'absence de rechute dans un délai de 5 ans. Surveillance clinique en raison des risques de complications de révélation parfois tardive (hypothyroïdie, cardiomyopathie, second cancer, myélodysplasie).

LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS

Proliférations lymphoïdes malignes. Peuvent naître d'une population lymphoïde B ou T, affecter les ganglions (lymphomes nodaux ou ganglionnaires) ou d'autres sites extra-ganglionnaires (anneau de Waldeyer, tube digestif, plus rarement le système nerveux, la peau, la thyroïde, les reins, les testicules, les seins, les glandes salivaires...). Facteurs impliqués : activation par mutation ou translocation de proto-oncogènes ; intégration du virus d'Epstein-Barr (dans certains lymphomes B, plus rarement T) ou HTLV-1 (dans certains lymphomes T) ; stimulation antigénique chronique (*Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, VHC) ; rôle favorisant d'un état de déficit immunitaire (SIDA, déficits immunitaires congénitaux, immunodépression chronique des transplantés) ; traitements radio-chimiothérapeutiques.

Les méthodes d'exploration (immunocytologie, caryotype, génétique moléculaire) ont rendu les classifications de ces affections plus précises, mais plus complexes. Pour l'usage clinique, on regroupe les formes selon leur degré de malignité faible, ou forte : un index pronostique international reconnaît comme critères principaux l'état général, l'extension du lymphome, le taux de LDH, l'âge.

Les principales variétés de lymphomes malins non hodgkiniens de type B et T sont présentées respectivement dans les tableaux 143 à 144.

Diagnostic

Basé sur l'examen anatomopathologique d'une lésion tumorale.

1. Dans les formes ganglionnaires, le diagnostic repose sur l'examen d'une adénopathie. Il convient de prélever un ganglion en totalité et de l'adresser sans délai non fixé au laboratoire : cette précaution préserve la possibilité d'étudier les caractères immunohistochimiques, nécessaires pour établir un diagnostic de certitude.

2. Dans les formes extranodales, la découverte est souvent fortuite au cours d'un examen anatomopathologique après résection d'une tumeur digestive, ORL, salivaire, thyroïdienne, cérébrale, plus exceptionnellement mammaire, testiculaire, pulmonaire, rénale. Les lymphomes cutanés (mycosis fongoïde, maladie de Sézary, voir p. 1086) ont une présentation souvent caractéristique.

MALADIE DE CASTLEMAN

Prolifération lymphoïde non maligne dépendant d'une stimulation excessive par l'interleukine 6, liée à une infection par le virus herpès hominis 8 (HHV-8). Elle revêt deux aspects :

1. Forme localisée (lésions de prolifération hyalino-vasculaire) sous la forme d'une tumeur généralement médiastinale chez de jeunes adultes. Souvent latente. Traitement : exérèse chirurgicale.

2. Forme systémique chez des sujets plus âgés et VIH+ : adénopathies, splénomégalie, polysérite inflammatoire (arthralgies, épanchements séreux), syndrome de Raynaud, syndrome sec, manifestations auto-immunes (hémolyse), neuropathie, éruptions nodulaires ou lichénoïdes, dysglobulinémie polyclonale ou parfois monoclonale (formes de transition avec POEMS, voir p. 1017). Traitement mal codifié : splénectomie, corticoïdes, polychimiothérapies.

Tableau 143. — Principales variétés de lymphomes malins non hodgkiniens de type B.

VARIÉTÉS FRÉQUENCE (%)	ÂGE	CLINIQUE	BIOLOGIE	PRONOSTIC ET TRAITEMENT
MAL/IGNITÉ FAIBLE				
Lymphome diffus à petits lymphocytes (6 %)	> 40 ans	Adénopathies ubiquitaires, atteinte médullaire habituelle Grande fréquence des formes disséminées (sang, moelle osseuse)	Caryotype et immunophénotype : idem leucémie lymphoïde chronique	Pronostic et traitements similaires à ceux d'une leucémie lymphoïde chronique (voir p. 714)
Lymphome lymphoplasmocytaire (1 %)	> 40 ans		Caryotype et immunophénotype : idem macroglobulinémie	Pronostic et traitements similaires à ceux d'une maladie de Waldenström (voir p. 724)
Lymphome folliculaire (22 %)	> 40 ans		Caryotype : t(14;18) Surexpression Bcl2	Malignité faible Formes peu tumorales : abstention et surveillance Formes tumorales ou symptomatiques : rituximab ± polychimiothérapie
Lymphomes du MALT (8 %)	> 40 ans	Localisations digestives (gastriques, grêle), bronchiques, salivaires, orbitaires, thyroïdiennes développées sur des lésions de gastrite (<i>H. pylori</i>), de thyroïdite de Hashimoto, de syndrome de Sjögren	Caryotype : trisomie 3 (60 %) t(11;18) (25 %)	Faible malignité habituelle Éradication de <i>Helicobacter pylori</i> efficace à titre préventif et parfois curateur Transformation possible en lymphome à grandes cellules (polychimiothérapie rituximab-CHOP)
Lymphome de la zone marginale (1 %)	> 40 ans	Adénopathies ou splénomégalie, dissémination sanguine (leucémie à lymphocytes villoeux)	Ig monoclonale (50 %)	Malignité faible Formes peu tumorales : abstention et surveillance Formes tumorales ou symptomatiques : splénectomie, chimiothérapie

Tableau 143. — Principales variétés de lymphomes malins non hodgkiniens de type B. (suite)

VARIÉTÉS FRÉQUENCE (%)	ÂGE	CLINIQUE	BIOLOGIE	PRONOSTIC ET TRAITEMENT
MALIGNITÉ FORTE				
Lymphome du manteau (6 %)	> 40 ans	Adénopathies, splénomégalie, propagation leucémique fréquente Atteintes neuro-méningées et digestive (polypose lymphomateuse)	Caryotype : t(11;14) (70%) Surexpression cycline D1 Immunophénotype CD5/CD19	Évolution progressive, peu ou transitoirement sensible aux chimiothérapies (rituximab- CHOP/ou autres associations) Variant blastoïde très agressif
Lymphome diffus à grandes cellules (31 %)	> 10 ans	Adénopathie parfois initialement localisée (formes médiastinales particulièrement) Présentations séreuses (VIH) ou intravasculaires rares	Surexpression Bcl6 Caryotype : 3q27 (30 %) Forme médiastinale : 9p+, 2p+	Curabilité élevée dans les formes localisées Traitement : association rituximab-CHOP
Lymphome lymphoblastique (2 %)	10-30 ans	Atteinte médiastinale en apparence isolée au début, puis généralisation rapide (moelle osseuse, méninges)	Cellules très immatures (aspect de lymphoblastes), d'emblée ou rapidement dans la moelle et le sang	Évolution rapide, (atteinte méningée, médullaire) et traitement similaire à une leucémie aiguë lymphoblastique (voir p. 707)
Lymphome de Burkitt (1 %)	1-80 ans	Atteinte abdominale et méningée (formes « européennes ») Atteinte maxillaire (forme africaine)	Caryotype : t(8;14) Surexpression de c-myc Associé au virus EBV (cas africains et secondaires au SIDA)	Évolution leucémique fréquente Traitement : chimiothérapie intensive Curabilité forte

Tableau 144. — Principales variétés de proliférations lymphoïdes malignes de type T.

TYPE	ÂGE	CLINIQUE	BIOLOGIE	PRONOSTIC ET TRAITEMENT
Lymphome anaplasique à grandes cellules	> 20 ans	Adénopathies, hépatosplénomégalie, fièvre, localisations cutanées, pulmonaires	Translocation du gène <i>ALK</i> (2p23), CD30+	Chimiosensibilité habituelle
Lymphome angio-immunoblastique	> 40 ans	Adénopathies, fièvre, prurit, arthralgies, épanchements séreux	Trisomie 3, 5. Intégration EBV, CD4+, Coombs+	Chimiosensibilité médiocre, corticoïdes, immunosuppresseurs Survie à 7 ans : 30 %
Lymphome T périphérique	> 40 ans	Adénopathies, hépatosplénomégalie, atteinte cutanée	Cytogénétique sans particularité, CD4+ rarement CD8+	Chimiosensibilité médiocre (CHOP, analogues puriniques, anticorps anti-CD52)
Mycosis fungoïde, maladie de Sézary	> 40 ans	Nodules, plaques érythémateuses, érythrodermie	Cellules cérébriformes, hyperploïdes, CD4+	Voir Lymphomes cutanés primitifs T, p. 1086
Papulomatoses lymphomatoïdes	Adultes	Nodules sous-cutanés	Immunophénotype CD8+	Évolution lente, longtemps sensible aux traitements locaux (dermocorticoïdes, Caryllysine)
Lymphome hépatosplénique gamma delta	< 50 ans	Hépatosplénomégalie	Remaniement des chaînes gamma-delta du récepteur T. Cytophénies sanguines, atteinte médullaire.	Chimiosensibilité initiale, souvent transitoire
Lymphome nasal à cellules T/NK	> 40 ans	Granulome malin centrofacial nécrosant	Phénotype T ou NK (CD16, 56, 57+) Intégration EBV	Mauvais pronostic, résistance habituelle aux traitements Survie à 5 ans : 9 %

Tableau 144. — Principales variétés de proliférations lymphoïdes malignes de type T. (suite)

TYPE	ÂGE	CLINIQUE	BIOLOGIE	PRONOSTIC ET TRAITEMENT
Lymphome entéral	> 40 ans	Complique la maladie cœliaque (1 %)	—	Évolution souvent rapide, rechutes fréquentes après chimiothérapie. Survie à 5 ans : 20 %
Leucémie T à lymphocytes granuleux	Adultes	Splénomégalie	Cytopénies sanguines, manifestations d'auto-immunité (formes frontières avec syndrome de Felty). Sang : lymphocytes à grains	Évolution et pronostic très hétérogènes
Leucémie T HTLV-1	Adultes	Adénopathies, infiltrats cutanés Prévalence surtout asiatique, caraïbes	Lié au rétrovirus (HTLV-1 voir p. 1580) Dissémination sanguine (65 %) : cellules à noyau « en fleur ». Hypercalcémie	Évolution rapide

MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM

Affection caractérisée par une prolifération lymphoïde ou lympho-plasmocytaire monoclonale de type B accompagnée d'un taux important d'une immunoglobuline monoclonale de haut poids moléculaire (macroglobuline) dans le sérum. Surtout après 50 ans ; prédominance masculine. Non curable, mais durée d'évolution très variable, pouvant dépasser 10 ans.

Diagnostic

1. Pâleur et altération de l'état général, adénopathies et hépatosplénomégalie, syndrome hémorragique (épistaxis).
2. Souvent latente et découverte fortuitement (augmentation de la vitesse de sédimentation).

Explorations

1. Augmentation très importante de la vitesse de sédimentation (> 100 mm à la 1^{re} heure). Hyperprotidémie.
2. Électrophorèse du sérum : pic de migration homogène.
3. Immunofixation du sérum (a remplacé l'immunoélectrophorèse) : identification de la macroglobuline monoclonale. Protéinurie de Bence-Jones exceptionnelle.
4. Hémogramme : anémie de degré et de mécanisme variable, hémolytique ou hémodilution, (fausse anémie), hématies en rouleaux, suggestives d'une anomalie protéique, nombre de leucocytes normal ou peu augmenté, lymphocytose très inconstante, parfois thrombopénie.
5. Moelle osseuse : infiltration lymphoplasmocytaire, parfois myélofibrose (biopsie médullaire).
6. Parfois, précipitation de l'immunoglobuline au refroidissement (cryoglobuline), activité rhumatoïde (positivité des réactions de Calin et de Waaler-Rose).
7. Aspect particulier du fond d'œil : veines dilatées « en chapelets de saucisses », courant granuleux.
8. Anomalies de l'hémostase primaire et de la fibrino-formation.

Principales complications

1. Syndrome d'hyperviscosité (troubles visuels, voire amaurose, torpeur ou coma, autres manifestations neurologiques centrales), multinevrite.
2. Hémorragies muqueuses, anémie hémolytique auto-immune généralement à anticorps froids (maladie des agglutinines froides, voir p. 700), surinfections, insuffisance médullaire ; amylose.

Traitement

1. Abstention dans les formes asymptomatiques à faible composant monoclonal.
2. Chimiothérapie : chlorambucil, à la dose de 4 à 6 mg/j, poursuivi en permanence si l'état hématologique le permet ; fludarabine, anticorps monoclonal anti-CD20.
3. Échanges plasmatiques d'urgence en cas de troubles liés à l'hyperviscosité, manifestations neurologiques et sensorielles notamment.
4. Transfusions sanguines en cas d'anémie.

MALADIE DE KAHLER

Syn : myélome multiple. Prolifération maligne de plasmocytes, essentiellement dans la moelle osseuse. Leur fonction excrétrice d'anticorps est généralement conservée (présence d'une immunoglobuline monoclonale sérique IgG ou IgA, plus rarement IgD ou exceptionnellement IgE), souvent déséquilibrée (excès de chaînes légères éliminées dans les urines sous forme d'une protéinurie de Bence-Jones). Formes non excrétautes dans moins d'1 % des cas. L'ostéolyse est la conséquence de cytokines sécrétées par ces cellules, altérant le renouvellement osseux. N'atteint que des adultes. Pronostic mauvais dans les formes à haute masse tumorale dont la médiane de survie est de 50 à 60 mois avec les traitements actuels. Il n'y a, à ce jour, aucun traitement curateur (hors greffe allogénique, souvent inadaptée). Cependant, de grands progrès sont été accomplis dans la prise en charge de ces cas, permettant de mieux en contrôler les symptômes et d'en retarder significativement l'évolution.

Les critères servant à établir la classification de Durie-Salmon en masse tumorale faible, intermédiaire et forte (taux d'hémoglobine, lésions osseuses, quantité de protéines monoclonale sérique et/ou urinaire, calcémie) sont aujourd'hui suppléés par le taux d'albumine et de bêta-2-microglobuline : a) stade I : albumine > 35 g/l, bêta-2-microglobuline < 3,5 g/l ; b) stade II : ni stade I, ni stade III ; c) stade III : bêta-2-microglobuline > 3,5 g/l.

Diagnostic

Évoqué devant :

1. Des douleurs osseuses de type mécanique, localisées (rachis, bassin, côtes, rarement membres) ou diffuses.
2. Des fractures spontanées : tassements vertébraux, à ne pas attribuer trop facilement à une banale ostéoporose.
3. La découverte fortuite d'une protéinurie, d'une anémie, d'une augmentation de la vitesse de sédimentation.
4. Une complication : insuffisance rénale aiguë (favorisée par une déshydratation, l'injection de produit de contraste hydrosoluble), paraplégie par compression médullaire, hypercalcémie, amylose.
5. Parfois devant une tumeur osseuse (plus rarement extra-osseuse) apparemment localisée (plasmocytome solitaire).

Explorations

1. Hémogramme souvent normal au début : seule la disposition des hématies en rouleaux traduit la présence d'une anomalie plasmatique. Avec le temps, apparaissent une anémie (multifactorielle : hémodilution, insuffisance de production, insuffisance rénale éventuelle), une pancytopenie (spontanée ou induite par les traitements).
2. Myélogramme : présence de plasmocytes en excès (> 10 %).
3. Électrophorèse des protéines sériques : pic étroit, d'importance variable (limite inférieure de sensibilité du tracé : 2 à 3 g/l). Cet examen est le moins sujet à erreur pour quantifier cette immunoglobuline et en surveiller l'évolution. Raréfaction des immunoglobulines normales (dosage spécifique sans intérêt).
4. Protéinurie thermosoluble (Bence-Jones) : présence inconstante, pouvant atteindre plusieurs dizaines de grammes par 24 heures.
5. Immunofixation du sérum et éventuellement des urines : précisent le type de chaîne lourde et légère du composant monoclonal sérique et le type de chaîne légère du composant urinaire.

6. Dosage de la bêta-2-microglobuline : son élévation est globalement parallèle à l'importance de la masse tumorale et a une valeur pronostique défavorable.

7. Surveillance de la calcémie, de la créatinine.

8. Caryotype (prélèvement médullaire) : anomalies clonales fréquentes dont certaines de pronostic défavorable : translocations (4;14), (14;16), del(13q), del(17p), 1q+, del(12p).

9. Évaluation de la masse tumorale.

Principales complications

Fractures pathologiques, paraplégie par compression médullaire, insuffisance rénale, hypercalcémie, amylose immunoglobulinique (expression cardiaque, neurologique, rénale, voir p. 1017), insuffisance médullaire, infections bactériennes (hypogammaglobulinémie).

Traitement

En pleine évolution grâce aux procédés d'intensification (autogreffes) et aux nouveaux médicaments (thalidomide, lénalidomide, bortézomib).

1. Sujets jeunes (< 65 ans), éligibles pour un traitement intensif : association de corticoïde à doses fortes intermittentes (souvent dexaméthasone, $40 \text{ mg/m}^2/\text{j}$, 4 jours consécutifs ou administration séquentielle dans des cycles de 28 jours) et de thalidomide, de lénalidomide ou de bortézomib. La réponse, généralement rapide (2 à 4 mois), est consolidée par une intensification par melphalan à dose forte (140 à 200 mg/m^2) suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (voir p. 180).

2. Sujets âgés (> 65 ans) ou non éligibles pour un traitement intensif : association pendant 4 jours de suite, une fois par mois, de melphalan ($0,2 \text{ mg/m}^2/\text{j}$) et de prednisone (2 mg/kg/j), et thalidomide (100 à 200 mg/j en continu), pour une durée selon tolérance.

3. Dans de rares cas très sélectionnés (sujets jeunes, donneur familial histocompatible), une allogreffe de moelle peut être proposée, au prix d'une morbidité immédiate plus importante.

4. Les manifestations d'ostéolyse symptomatiques font appel aux diphosphonates en perfusions mensuelles, ou en urgence en cas d'hypercalcémie aiguë. L'irradiation (30-40 Gy) d'une lésion hyperalgique ou exposant au risque de compression médullaire peut être rapidement efficace. Une intervention orthopédique peut s'imposer en cas de fracture pathologique instable.

5. Le meilleur traitement antalgique est le traitement de la maladie elle-même quand il est efficace. Il peut être complété par des antalgiques y compris majeurs, et l'usage d'un corset de contention.

6. La prévention des complications rénales repose sur l'hydratation, les boissons abondantes et modérément alcalines. L'insuffisance rénale aiguë justifie la dialyse.

IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE

Syn : immunoglobulines monoclonales non myélomateuses, « paraprotéines » bénignes, MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*).

Une immunoglobuline monoclonale peut être décelée dans le sérum sans pour autant traduire la présence d'une prolifération maligne de plasmocytes (myélome) ou

de lymphocytes (macroglobulinémie). Cette situation est fréquente chez les sujets d'âge mûr (3 % dans la 6^e décennie, 5-6 % au-delà). Évolution peu fréquente, mais possible, vers un myélome ou une maladie de Waldenström (risque : 1 à 2 % par an).

La présence *transitoire* d'une d'immunoglobuline monoclonale est possible lors d'épisodes infectieux chez les sujets en état de déficit immunitaire quelle qu'en soit l'origine (déficit congénitaux, acquis, traitement immunosuppresseurs, greffes...).

Diagnostic

Basé sur :

1. L'absence de tout signe clinique ou hématologique évocateur de myélome (atteinte ostéomédullaire), de macroglobulinémie (adénopathies, splénomégalie), de plasmocytome solitaire, ou d'amylose AL (voir p. 1017).

2. Sur l'électrophorèse des protéines du sérum, le caractère modéré du composant monoclonal sérique, dépassant rarement 10-15 g/l, et la relative conservation des immunoglobulines polyclonales (gammaglobulines autres que le pic).

3. L'absence de protéinurie de Bence-Jones (la présence de traces de chaînes légères urinaires n'est pas pathologique).

4. L'absence de toute lésion radiologique osseuse (si pic IgG ou IgA).

5. Surtout, la stabilité du composant monoclonal au fil du temps.

Traitement

Aucun. Surveillance clinique et biologique bi-annuelle (hémogramme, électrophorèse du sérum, protéinurie).

MALADIE DES DÉPÔTS DE CHAÎNES LÉGÈRES

Syn : syndrome de Randall. Affection rare, caractérisée par des dépôts viscéraux non amyloïdes (notamment rénaux) de constituants d'une immunoglobuline monoclonale (soit chaîne légère kappa ou lambda, soit chaîne légère et chaîne lourde). Dans deux tiers des cas, l'affection complique un myélome, parfois déjà connu, le plus souvent découvert à cette occasion. Dans les autres cas, l'étude des plasmocytes médullaires montre qu'un clone produit exclusivement des chaînes légères identiques à celle des dépôts (une surveillance étroite de ces patients susceptibles de développer un myélome est indispensable).

Diagnostic

1. Atteinte rénale constante et généralement dominante : protéinurie importante avec ou sans syndrome néphrotique, néphropathie interstitielle chronique (la rapidité d'évolution vers l'insuffisance rénale étant habituelle).

2. Autres atteintes viscérales : hépatiques (hépatomégalie, hypertension portale), cardiaques (insuffisance cardiaque, trouble du rythme), neurologiques (neuropathie périphérique notamment), vasculaires, etc.

Explorations

Histologiquement, dépôts de substance amorphe (distincte de l'amylose par ses propriétés tinctoriales et l'absence de structure fibrillaire en microscopie électronique) ; l'examen en immunofluorescence précise leurs constituants.

Traitement

Se confond avec celui du myélome.

MALADIES DES CHÂÎNES LOURDES

Affections très rares, de diagnostic difficile, caractérisées par la présence dans le sérum d'immunoglobulines anormales monoclonales, dépourvues de chaînes légères et réduites à une partie des chaînes lourdes. Trois variétés ont été décrites.

Attention ! Le diagnostic immunoélectrophorétique de la maladie des chaînes lourdes est difficile et nécessite un laboratoire spécialisé.

I. MALADIE DES CHÂÎNES LOURDES ALPHA

Voir p. 576.

II. MALADIE DES CHÂÎNES LOURDES GAMMA

Présentation clinique et hématologique proche d'une macroglobulinémie. Diagnostic inconstamment suggéré par une bande anormale (et non un pic) en électrophorèse et établi par l'immunoélectrophorèse sérique.

Évolution très variable (régression spontanée ; longue tolérance ; extension de l'infiltration ; lymphome non hodgkinien).

Choix thérapeutique difficile : chimiothérapie entreprise seulement si le caractère malin est certain.

III. MALADIE DES CHÂÎNES LOURDES MU

Tableau clinique voisin de celui de la leucémie lymphoïde chronique. Infiltration lymphocytaire ou lympho-plasmocytaire médullaire. Vacuoles plasmocytaires et protéinurie de Bence-Jones évocatrices. Électrophorèse des protéines généralement normale. Diagnostic établi par l'immunoélectrophorèse sérique.

Pronostic et traitement proches de ceux de la leucémie lymphoïde chronique.

CRYOGLOBULINÉMIES

Caractérisées par la présence dans le plasma d'immunoglobulines précipitant au refroidissement et se redissolvant au réchauffement. Selon la nature du cryoprécipité, on distingue trois types de cryoglobulinémies (voir p. 1595) : type I : immunoglobulines associées aux dysglobulinémies monoclonales (macroglobulinémie surtout) ; type II : immunoglobulines monoclonales à activité rhumatoïde ; associé aux affections précédentes, ou surtout à l'hépatite chronique à virus C ; type III : immunoglobulines polyclonales à activité rhumatoïde ; associé aux maladies auto-immunes (lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren), infectieuses (endocardite d'Osler) ou virales (en particulier mononucléose infectieuse, hépatites virales prolongées ou chroniques actives).

Attention ! Une cryoglobulinémie semblant idiopathique doit être régulièrement surveillée, sa cause pouvant n'être que secondairement décelable.

Diagnostic

Basé sur :

1. Latence clinique fréquente ; l'attention peut être attirée par les difficultés d'étalement et par les importantes variations d'un jour à l'autre de la vitesse de sédimentation ou du nombre des éléments figurés du sang.

2. Le syndrome de cryopathie (syndrome de Raynaud voire nécroses superficielles digitales déclenchées par le refroidissement), le purpura vasculaire.

3. La présence d'arthralgies, multinévrite, néphropathie glomérulaire, hémorragies, évoque un type II ou III.

Exploration

Recherche d'un cryoprécipité sur le sérum conservé 8 jours à + 4 °C (voir p. 1595).

Traitement

1. Celui de l'affection causale.
2. Prévention du refroidissement des extrémités, en particulier en hiver (port de gants, de chaussettes de laine, de passe-montagne).
3. Certaines manifestations (accidents ischémiques, atteinte rénale...) peuvent justifier des échanges plasmatiques.

RÉACTION DU GREFFON CONTRE L'HÔTE

Désordre fréquemment mortel apparaissant après injection de lymphocytes T allogéniques à un sujet dont les fonctions immunitaires n'en permettent pas le rejet. Observée généralement après greffe de moelle allogénique où elle complique plus d'un cas sur deux, plus exceptionnellement au cours de certains déficits immunitaires génétiques après passage transplacentaire de lymphocytes maternels ou transfusion de sang.

Diagnostic

1. Forme précoce (ou aiguë) : manifestations *cutanées* (érythème, éruption bulleuse, décollement cutané extensif), *hépatiques* (ictère, hépatomégalie) et *digestives* (diarrhée profuse, douleurs abdominales, malabsorption grave et risque de cachexie rapide). L'importance des lésions cutanées, la présence ou l'absence de lésions hépatiques et digestives, ainsi que leur intensité conduisent à la classer en stades (I à IV), de gravité croissante. S'associent (en raison du déficit immunitaire) des surinfections bactériennes, virales, parasitaires et fongiques, notamment par cytomégalovirus et *Pneumocystis carinii*, les pneumopathies interstitielles dues au cytomégalovirus représentant la cause de mort la plus fréquente.

2. Forme tardive (généralement d'évolution chronique) : manifestations *cutanées* (d'aspect lichénoïde), *hépatiques* (hépatite chronique) et *digestives* (malabsorption), autres manifestations immunologiques viscérales et biologiques (test de Coombs direct positif par exemple).

3. La confirmation vient de l'examen histologique des organes atteints, diverses affections virales pouvant simuler cette réaction de très près cliniquement (notamment celles à cytomégalovirus).

Traitement

1. Prévention : fondée en situation de greffe allogénique sur le respect de la compatibilité HLA entre donneur et receveur, et l'administration de méthotrexate et de ciclosporine A. Irradiation systématique des produits sanguins labiles transfusés à un patient en situation de déficit immunitaire cellulaire (voir tableau 47, p. 172).

2. Traitement curatif : immunosuppresseurs (sérum antilymphocytaire ou anticorps monoclonaux anti-T, corticoïdes à forte dose, ciclosporine A) ; mesures visant à combattre les surinfections, ainsi que les conséquences nutritionnelles et métaboliques.

**SYNDROME LYMPHOPROLIFÉRATIF
AVEC AUTO-IMMUNITÉ**

Syn : syndrome de Canale-Smith. Syndrome lié à la persistance de lymphocytes T autoréactifs non éliminés par défaut d'apoptose. La plupart des cas résultent de mutations au sein système Fas/FasL qui à l'état normal déclenche ce processus d'élimination.

Diagnostic

Évoqué devant :

1. Un syndrome lymphoprolifératif survenant chez un enfant ou un adulte jeune, parfois l'association de plusieurs cas similaires dans une même famille.

2. Des manifestations d'auto-immunité : anémie hémolytique auto-immune, thrombopénie immunologique, lupus érythémateux, etc.

Explorations

1. Immunocytométrie en flux : présence dans le sang de cellules T « double négatives » (CD4- et CD8-).

2. Augmentation du taux de FasL sanguin (laboratoires hautement spécialisés).

3. recherche de mutations des gènes Fas et FasL.

SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE

Syndrome caractérisé par une activation anormale des lymphocytes T CD8 et des macrophages, notamment de la moelle osseuse, avec pour conséquences une phagocytose de cellules hématopoïétiques (hémophagocytose) et une synthèse excessive de cytokines (TNF, interférons notamment). Plusieurs causes sont incriminées :

1. Primaire, génétiques, par mutations portant sur les mécanismes de cytotoxicité leucocytaire notamment les protéines effectrices (perforine, granzyme) : lymphohistiocytose familiale, maladie de Chediak (voir p. 686), certains déficits immunitaires congénitaux (syndrome lymphoprolifératif lié à l'X, syndrome de Griscelli).

2. Secondaires (syndrome de Risdall), par infections virales (HSV/VZV, EBV, CMV), bactériennes (BK, bacilles à Gram négatif), parasitaires (leishmanies), fongiques (*Candida*, *Aspergillus*) chez des patients fragilisés par une affection débilitante (néoplasies, lymphomes, SIDA, cirrhose, greffes de système).

Diagnostic

Basé sur :

1. Le contexte (voir ci-dessus).

2. Des signes généraux pseudo-septicémiques (fièvre, amaigrissement rapide), la pâleur et parfois les hémorragies, évoquant une hémopathie maligne.

3. L'hépatomégalie et la splénomégalie (surtout dans les formes primaires), une éruption morbilliforme.

4. Des signes biologiques très évocateurs dans un tel contexte : hypofibrinogénémie, hypertriglycémie, hyperferritinémie considérable.

5. Des anomalies hématologiques variées, souvent déroutantes : anémie arégénérative, pancytopénie, hyperleucocytose parfois accompagnée de myélémie.

Explorations

1. Myélogramme : nombreux macrophages chargés d'inclusions cellulaires (hémophagocytose).

2. Dans les formes secondaires, la recherche d'un agent infectieux peut déboucher sur un traitement spécifique (tuberculose, mycobactériose...).

Traitement

1. Formes primaires : l'association d'étoposide et de corticoïdes, voire de ciclosporine, peut apporter une amélioration et permettre de

temporiser pour la mise en œuvre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques s'il existe un donneur identifié.

2. Formes secondaires : le traitement d'un germe identifié (complété de corticoïdes, d'étoposide ou d'immunoglobulines polyvalentes) ne permet d'éviter l'évolution fatale que dans la moitié des cas.

SYNDROME DE MOSCHCOWITZ

Syn : purpura thrombotique thrombocytopénique. Syndrome rare, appartenant aux micro-angiopathies thrombotiques, caractérisé par un ensemble clinique suggestif et des lésions anatomiques évocatrices bien que non spécifiques. Lié au déficit de l'activité d'une métalloprotéase sérique (ADAMTS-13, gène en 9q34), stabilisant normalement la protéine Willebrand sous forme oligomérique.

1. Forme congénitale (syndrome de Upshaw-Schulman) : transmission autosomique récessive, mutations en 9q34, évolution chronique ou à rechutes.

2. Formes auto-immunes, ou sporadiques. Observées surtout chez les femmes entre 20 et 30 ans. Parfois associées à une maladie systémique, dysimmunitaire ou à la grossesse ; rôle déclenchant d'agents infectieux ou médicamenteux. Pronostic amélioré par les traitements actuels.

Diagnostic

Basé sur une ou plusieurs des manifestations suivantes :

1. Anémie hémolytique avec hématies fragmentées (schizocytes).
2. Thrombopénie d'origine périphérique.
3. Manifestations neurologiques très diverses (troubles psychiques, troubles de la conscience, convulsions, déficits centraux ou périphériques) dont la fugacité est très caractéristique.
4. Atteinte rénale (protéinurie, hématurie microscopique, rarement insuffisance rénale importante).
5. Fièvre de degré variable.

Explorations

1. Tests de coagulation *plasmatique* normaux.
2. Examen anatomopathologique d'une biopsie de peau, de gencive ou de moelle : microthromboses hyalines artériolo-capillaires constituées d'agrégats plaquettaires et de fibrine, ainsi qu'une prolifération endothéliale sans réaction inflammatoire.
3. Dosage de la protéine ADAMTS-13 possible en laboratoires hautement spécialisés.

Traitement

Il doit être entrepris d'urgence dans un service spécialisé :

1. Échanges plasmatiques, surtout dans les formes sporadiques auto-immunes. Doivent être précoces, importants et répétés ; corticoïdes et anti-agrégants plaquettaires leur sont habituellement associés.
2. Transfusion de plasma (voir p. 288) : peut suffire dans les formes chroniques ou familiales.
3. L'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab), la prostacycline, les immunoglobulines intraveineuses à forte dose, la vincristine et la splénectomie ont été proposés, avec des résultats variables, en cas de résistance.

PURPURA THROMBOPÉNIQUE AUTO-IMMUN

Syn : maladie de Werlhof. Thrombopénie par destruction plaquettaire excessive de mécanisme auto-immun, et parfois associé à un défaut concomitant de réaction mégacaryocytopoïétique. L'antigène plaquettaire en cause est une des glycoprotéines de la membrane plaquettaire (IIb, IIIa, parfois Ib). La thrombopénie peut être isolée (idiopathique), révéler ou compliquer une maladie auto-immune tels un lupus érythémateux, une maladie immunoproliférative (lymphomes, leucémie lymphoïde chronique) ou un syndrome de déficit immunitaire acquis. Dans les formes idiopathiques, l'évolution est imprévisible, volontiers aiguë chez l'enfant, chronique chez l'adulte et, dans l'ensemble, bénigne ; toutefois, dans de très rares cas, le risque d'hémorragie méningée peut engager le pronostic vital.

Diagnostic

Évoqué sur :

1. La thrombopénie, isolée et asymptomatique dans la majorité des cas : cette situation est habituelle au-dessus de 30 000 plaquettes/mm³, et fréquente même au-dessous de cette valeur.

2. Le purpura, pétéchial et ecchymotique, accompagné de manifestations hémorragiques (muqueuses et parfois viscérales) plus ou moins importantes ; la présence d'un purpura extensif, de bulles hémorragiques buccales, de céphalées ou d'hémorragies témoigne généralement d'une thrombopénie importante imposant l'hospitalisation rapide (craindre une hémorragie cérébro-méningée). Il n'y a pas de splénomégalie dans les formes idiopathiques.

3. Vérifier, dans les formes aiguës notamment, l'absence de toute prise médicamenteuse : quinine (mais la consommation peut en être insidieuse lorsqu'elle résulte de la prise de boissons dites toniques indiennes qui en contiennent), quindine, rifampicine, héparine..., ou d'une infection aiguë, en particulier virale (mononucléose, rubéole...).

Explorations

1. Hémogramme : toujours vérifier que dans de bonnes conditions de prélèvement, la thrombopénie est réelle (absence de thromboagglutination artéfactuelle) et isolée (absence d'anomalie qualitative ou quantitative des autres lignées, *absence de schizocytes*).

2. Myélogramme : taux normal ou élevé de mégacaryocytes dans la moelle (prédominance des mégacaryocytes jeunes).

3. Absence d'anomalie de coagulation, en particulier fibrinogénopénie.

4. Intérêt des techniques de révélation des immunoglobulines plaquettaires très limité par l'absence de spécificité de ces tests.

5. Dans les formes de diagnostic *incertain*, ou avant splénectomie, étude de la durée de vie plaquettaire par radiomarquage à l'¹¹¹In (voir p. 1614).

6. Dans un but étiologique (forme secondaire), rechercher la présence de facteurs antinucléaires, d'un inhibiteur de coagulation (« anti-coagulant antiphospholipide »), d'une séroconversion contre le VIH.

Principales complications

Hémorragies cérébro-méningées, hémorragies muqueuses et viscérales profuses, infections favorisées par la corticothérapie, complications propres à la grossesse (avortement ou accouchement hémorragiques, thrombopénie transitoire du nouveau-né).

Traitement

1. *Corticothérapie* : 1 mg/kg/j de prednisone (15 jours), puis diminuer progressivement la dose, jusqu'à arrêt (après 4 à 6 semaines). Ne maintenir une posologie faible (0,25 à 0,5 mg/kg/j de prednisone), d'action symptomatique, qu'en cas de nécessité absolue (persistance d'une thrombopénie exposant à un risque de saignement important), en l'absence d'alternative thérapeutique et en utilisant la plus faible dose possible.

2. *Immunoglobulines intra-veineuses* (voir p. 200), d'efficacité à court terme remarquable : sont utiles pour contrôler une hémorragie aiguë ou préparer un geste chirurgical. Elles ne sauraient constituer un traitement de fond. Coût très élevé.

3. *Splénectomie* proposée dans les formes cortico-résistantes d'évolution chronique certaine (> 6 mois) et symptomatiques. Efficacité variable : correction de la thrombopénie complète et durable, ou parfois incomplète mais suffisante pour mettre à l'abri du risque hémorragique, surtout si la séquestration des plaquettes marquées à l'indium est splénique pure ou prédominante (90 % des résultats favorables dans ces cas). L'associer à une vaccination pneumococcique (voir Asplénie, p. 688).

4. Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) : efficace dans 30 à 40 % des formes chroniques ; sa place face à la splénectomie est en cours d'évaluation.

5. Danazol : correction incomplète ou totale de la thrombopénie dans 30 % des cas ; effet secondaire principal : aménorrhée et manifestations pseudo-ménopausiques. Il ne saurait constituer un traitement au long cours chez la femme non-ménopausée, sauf exception.

6. Immunosuppresseurs (azathioprine, vincristine...) : à réserver aux formes graves non améliorées par les autres traitements ; les résultats encourageants obtenus par les alcaloïdes de pervenche (vincristine) sont souvent peu durables.

7. Stimulants de la mégacaryocytopoïèse (elthrombopag, romiplostim) : actifs dans 50 % des formes récurrentes (après splénectomie). Contre-indiqués en cas de grossesse et risque de rechutes sévères en cas d'arrêt. Le recul manque pour en préciser la place optimale.

8. *Mesures symptomatiques*. La transfusion de plaquettes est illogique et surtout d'efficacité illusoire (hyperdestruction en quelques minutes ou heures). Proscrire les médicaments interférant avec l'hémostase primaire (acide acétylsalicylique..., voir p. 6) et les injections intramusculaires.

9. *Grossesse* : le risque n'est pas maternel, mais fœtal en cas d'accouchement laborieux. La thrombopénie fœtale et sa sévérité sont difficiles à évaluer avant la naissance (un enfant sur six né de mère thrombopénique a des plaquettes inférieures à $50\,000/\text{mm}^3$) :

a) le choix de la méthode d'accouchement dans ces cas tient compte aujourd'hui davantage des circonstances obstétricales (présentation, parité, pelvimétrie) que de la numération plaquettaire du fœtus par cordocentèse échoguidée après la 35^e semaine (geste exigeant une grande expérience, et actuellement délaissé). Si nécessaire (thrombopénie maternelle < $50\,000/\text{mm}^3$), une préparation à l'accouchement par corticoïdes ou immunoglobulines intraveineuses peut être mise en place ;

b) si le nouveau-né est thrombopénique : régression spontanée de la thrombopénie en 3 à 6 semaines. Utilisation parcimonieuse des immunoglobulines IV, sauf si thrombopénie symptomatique.

PURPURAS VASCULAIRES

1. Inflammatoires, par dépôts d'immunoglobulines et de complément au site des lésions vasculaires et la présence (inconstante) de complexes immuns circulants. Principales causes : purpura rhumatoïde (voir ci-dessous), cryoglobulinémie mixte (voir p. 728), purpura hyperglobulinémique (syndrome de Raynaud, vitesse de sédimentation augmentée, hyperglobulinémie polyclonale, évolution chronique et bénigne), purpura secondaire à une infection bactérienne (maladie d'Osler, méningococcie...) ou auto-immune (péri-artérite noueuse, lupus érythémateux disséminé...).

2. Non inflammatoires : purpura sénile de Bateman (taches lie de vin des mains et des avant-bras), hypercorticisme, dermite chronique purpurique et pigmentaire, amylose (purpura « linéaire »), fragilité capillaire constitutionnelle (très fréquente, parfois compliquée d'hémorragie du vitré améliorée par les corticoïdes), scorbut.

Diagnostic

Basé sur :

1. La topographie du purpura, volontiers déclive ou orthostatique.
2. Les pétéchies infiltrées, parfois nécrotiques, souvent accompagnées de nodules cutanés et de macules érythémateuses (trisymptôme de Gougerot), très évocatrices d'une cause inflammatoire.

Explorations

1. Biopsie d'un élément récent montrant une angéite leucocytoclasique ou nécrosante.
2. Possibilité de manifestations systémiques (articulaires, rénales, nerveuses...).

PURPURA RHUMATOÏDE

Syn : syndrome de Schönlein-Henoch. Angéite leucocytoclasique (non spécifique). Plus grande fréquence entre 2 et 6 ans. Évolution de durée très variable. Pronostic dominé par le risque d'insuffisance rénale.

Diagnostic

Basé sur :

1. Les lésions cutanées (purpura fréquemment infiltré, accompagné d'urticaire et souvent d'érythème) siégeant aux membres inférieurs.
2. Les arthralgies prédominant aux membres inférieurs.
3. Les douleurs abdominales violentes, parfois accompagnées de méléna, de vomissements et de météorisme abdominal, posant de difficiles problèmes d'indication opératoire.
4. Les épisodes hématuriques (rares).
5. L'évolution par poussées, déclenchées par l'orthostatisme.

Explorations

1. Tests d'hémostase normaux, mise à part une diminution inconstante de la résistance capillaire.
2. Très fréquente hématurie microscopique, accompagnée souvent de protéinurie et quelquefois de syndrome néphrotique. Possibilité de déficit fonctionnel rénal qui domine le pronostic.

3. Biopsie rénale : glomérulonéphrite endo- et extracapillaire et, fait plus caractéristique, présence de dépôts mésangiaux diffus d'IgA et de fibrine en immunofluorescence. Surveiller régulièrement l'état rénal au cours de l'évolution.

4. Recherche attentive d'un éventuel facteur déclenchant infectieux (fréquence d'une infection des voies aériennes supérieures 1 à 3 semaines avant le début ; vérifier l'absence de foyer infectieux persistant).

Principales complications

Insuffisance rénale chronique, séquelles rénales plus discrètes (hématurie microscopique, protéinurie), invagination intestinale, péritonite par perforation.

Traitement

Très décevant en dehors de la suppression d'un éventuel facteur causal. Le repos au lit abrège les poussées, mais ne modifie pas le cours général de l'affection. La corticothérapie est d'intérêt discuté et parfois dangereuse.

MALADIE DE WILLEBRAND

La plus fréquente des maladies constitutionnelles de l'hémostase. Transmission autosomale, généralement dominante, liée à plusieurs types d'anomalies du facteur Willebrand : protéine de haut poids moléculaire (270 kDa) synthétisée par les cellules endothéliales, les mégacaryocytes et les plaquettes et présente dans le plasma sous forme de multimères de poids moléculaires variables (plusieurs millions de daltons). Exerce un rôle primordial dans l'adhésion plaquettaire (d'où l'allongement du temps de saignement) et dans la stabilisation du facteur VIII (d'où la diminution de l'activité VIII et l'allongement du temps de céphaline activée). Selon la nature de l'anomalie, on distingue plusieurs types : a) type I, quantitatif, où la réduction de la protéine allonge parallèlement le temps de saignement et le TCA ; b) type II, qualitatif où la protéine est présente mais fonctionnellement anormale sur l'interaction plaquettes-vaisseaux, nombreuses mutations identifiées ; c) type III, exceptionnel, transmission récessive, déficit majeur. D'exceptionnels cas acquis sont associés à divers états : immunoglobulines monoclonales (inconstante activité anticorps anti-facteur Willebrand), syndromes lymphoprolifératifs, connectivites, hypothyroïdie.

Diagnostic

Évoqué devant :

1. Des manifestations hémorragiques surtout muqueuses : épistaxis, ménorragies, hémorragies amygdaliennes, mais aussi cutanées (ecchymoses).

2. Ou plus souvent, devant un allongement du temps de saignement et parfois de céphaline activée lors d'une étude d'hémostase pré-opératoire par exemple.

3. Une transmission familiale de type autosomal dominant le plus souvent.

Explorations

1. Laboratoires spécialisés : taux de protéine Willebrand antigénique (vWF:Ag), de sa capacité à intervenir comme cofacteur dans l'agrégation des plaquettes in vitro en présence de ristocétine (vWF:Rco), ou à adhérer au collagène (vWF:CB).

2. Déficit variable en activité facteur VIII.

Attention ! Les sujets de groupe érythrocytaire O ont spontanément des valeurs physiologiquement basses (40-50 %). À l'opposé, les anomalies peuvent régresser partiellement ou totalement au cours de la grossesse ou de traitements œstroprogestatifs. Savoir, dans les formes frustes en particulier, les rechercher en dehors de ces circonstances.

Traitement

1. Dans les formes les plus hémorragiques, la transfusion de concentrés de facteur Willebrand (voir p. 150) est utile devant un saignement ou pour préparer un acte instrumental ou opératoire.

2. Dans les formes moins hémorragiques de type I, la desmopressine (voir p. 126) peut augmenter le taux sanguin du facteur Willebrand par libération endothéliale. Ce médicament est contre-indiqué dans le type IIb (variant associé à une hyperaffinité de la protéine Willebrand pour les plaquettes), où il peut déclencher une thrombopénie sévère. Il ne saurait constituer un traitement au long cours.

3. Les ménorragies sont favorablement influencées par les œstroprogestatifs.

HÉMOPHILIES

Maladies hémorragiques héréditaires de transmission récessive liée à l'X. Le déficit porte sur le facteur VIII (hémophilie A, 85 % des cas) ou le facteur IX (hémophilie B, 15 % des cas). Il peut être quantitatif ou qualitatif (synthèse d'un variant biologiquement inactif mais décelable immunologiquement), très important (hémophilie grave) ou plus discret (hémophilie modérée). Incidence : 1 garçon/5 000. Les gènes dont dépendent ces facteurs plasmatiques de coagulation ont été récemment isolés et séquencés. Cette avancée permet : a) de mieux comprendre l'importante hétérogénéité de la maladie (plus de 250 mutations différentes pour le gène du facteur VIII, et plus de 700 pour le gène du facteur IX localisés sur le chromosome X respectivement en position q28 et q26-27) ; b) de faciliter l'identification des conductrices et le diagnostic prénatal de la maladie (la moitié des formes sévères d'hémophilie A dépendent d'une mutation spécifique par inversion dans l'intron 22) ; c) de produire les facteurs VIII et IX par génie génétique.

L'hémophilie « acquise » (rare) n'est en réalité qu'une auto-immunisation anti-facteur VIII ou facteur IX.

Diagnostic

Évoqué devant :

1. Les hémorragies muqueuses ou viscérales, notamment articulaires et musculaires, spontanées ou hors de proportion avec le traumatisme causal. Elles apparaissent tôt dans l'enfance en cas d'hémophilie sévère, en général lors de l'apprentissage de la marche. Au cours des hémophilies modérées, la tendance hémorragique peut ne se révéler qu'à l'âge adulte, à l'occasion d'une blessure ou d'une intervention chirurgicale, après un intervalle libre de quelques heures.

2. L'hérédité liée à l'X : transmission par des femmes conductrices cliniquement indemnes et atteinte exclusive de sujets de sexe masculin. Le déficit et l'importance de son expression sont stables au sein d'une même famille.

3. L'allongement du temps de céphaline activée, les temps de saignement et de Quick normaux.

Explorations

1. Diminution de l'activité coagulante du facteur VIII ou IX. Elle conditionne la gravité de la maladie : hémophilie sévère (< 1 % de l'activité normale), hémophilie modérée (entre 1 et 5 %), hémophilie mineure (5 à 30 %).

2. Dans le cas d'une hémophilie A, le facteur Willebrand doit être normal (antigène et activité) pour distinguer l'hémophilie VIII d'une maladie de Willebrand, p. 735.

3. Recherches systématiques répétées d'un anticoagulant circulant anti-facteur VIII ou IX, d'agglutinines irrégulières et de témoins d'infections virales (hépatites et VIH).

4. Détermination du phénotype érythrocytaire.

Principales complications

1. Elles peuvent constituer une menace vitale : hématomes du plancher de la bouche, de la région péri-laryngée, hémorragies cérébro-méningées.

2. Plus souvent, elles concernent l'appareil locomoteur : hémarthroses dont la répétition engendre de graves lésions articulaires (arthropathie hémophilique), hématomes musculaires de diagnostic parfois difficile (hématome du psoas simulant une appendicite aiguë) exposant au risque de compressions nerveuses et vasculaires et aux rétractions. Leurs séquelles affectent la stabilité et la mobilité de la fonction articulaire.

3. Des épisodes itératifs d'hématurie, de saignements digestifs sont possibles.

4. Cinq pour cent des hémophiles B et environ 15 % des hémophiles A développent une immunisation contre le facteur de substitution (anticoagulant circulant anti-VIII ou -IX), qui doit être titré (unités Bethesda). Selon leur titre, ces anticorps peuvent rendre les apports substitutifs inefficaces.

5. La transmission de virus (hépatite, SIDA) par les apports substitutifs a engendré une morbidité et une mortalité importantes chez les hémophiles. Les modalités actuelles de préparation de ces produits n'exposent plus à ces risques.

Traitement

Il repose sur une éducation des parents et de l'enfant leur permettant de gérer celle-ci en étroite collaboration avec tous les intervenants (médecins, dentistes, kinésithérapeutes, enseignants...). L'éducation porte en particulier sur les moyens de prévention et de traitement rapide en cas de traumatisme ou d'hémorragie débutante : éviter formellement les injections intramusculaires et comprimer longuement après ponction veineuse ; mode de vie excluant les activités de haut risque, en se gardant des interdits excessifs ; conseiller l'hospitalisation après tout traumatisme important et devant tout incident hémorragique faisant courir un risque par son siège ou son importance ; faire porter au sujet une carte indiquant l'importance et la nature du déficit, le groupe sanguin et les résultats des recherches éventuelles d'anticoagulant circulant ou d'allo-anticorps. Le développement de l'auto-

traitement par fractions administrées 2 à 3 fois par semaine permet une participation active bénéfique du sujet.

1. *Traitement local* : compression très prolongée parfois suffisante si le point de départ du saignement (plaie, épistaxis, hématome) y est accessible ; pansement serré et immobilisation en gouttière des articulations atteintes d'hémarthrose. Les extractions dentaires sont de préférence pratiquées sous anesthésie locale chez les patients non substitués. L'hémostase locale est assurée par des pansements alvéolaires, éponges ou compresses de collagène maintenus par des gouttières ou collés.

2. *Traitement substitutif* (voir Facteur VIII, p. 149 et Facteur IX, p. 151) : on dispose aujourd'hui de produits issus du plasma humain (facteurs VIII et IX) dont la sécurité virale est assurée par l'usage de solvants-détergents et filtration, ou par immunopurification, et de facteurs produits par génie génétique (facteurs VIII et IX recombinants). L'importance du déficit, la demi-vie différente des deux facteurs (facteur VIII : 8-10 heures, facteur IX : 12-18 heures) et l'importance de la correction souhaitée (contrôlable par dosages sous traitement) conditionnent la nature, le rythme d'administration et la posologie du traitement substitutif : selon la nature de l'accident hémorragique ou de l'intervention, sont perfusés 20 à 40 U/kg de facteur VIII ou 40 à 60 U/kg de facteur IX. Ces doses sont renouvelées toutes les 8 heures (hémophilie A) ou toutes les 12 heures (hémophilie B) pendant la durée nécessaire à l'arrêt du saignement ou la prévention post-opératoire de celui-ci (cicatrisation).

3. L'apparition d'un anticoagulant circulant complique le traitement substitutif : selon les cas, on utilise des doses accrues de facteur (saturation de l'anticorps), ou des préparations plasmatiques pré-activées court-circuitant le déficit, ou on tente d'induire une tolérance immunitaire par immunomanipulation.

4. *Desmopressine* utile dans l'hémophilie A modérée par un effet de libération du facteur VIII.

5. Corticothérapie (0,5 à 1 mg/kg/j de prednisone), adjuvant utile en présence d'une hémarthrose ou d'un hématome important.

6. Antalgiques, en évitant absolument tous les salicylés, susceptibles d'aggraver les hémorragies.

7. Attacher la plus grande importance à la prise en charge par une équipe pluridisciplinaire (centres régionaux de traitement de l'hémophilie), à la rééducation fonctionnelle, à la scolarité et à la formation professionnelle (nécessitant parfois le séjour en centre spécialisé médico-scolaire) afin de permettre une vie sociale compatible avec l'affection. Inscrire le patient à l'Association française des hémophiles.

SYNDROMES DE DÉFIBRINATION

Résultent d'une consommation du fibrinogène par une activation excessive in vivo du processus de coagulation (coagulation intravasculaire disséminée, CIVD) ou par protéolyse (fibrinogénolyse primitive). En théorie, la CIVD dépend d'une activité thrombique excessive générant des monomères de fibrine, induisant la formation de microthromboses dans les petits vaisseaux avec consommation locale de plaquettes et de facteurs de coagulation (coagulopathie de consommation).

Une fibrinolyse secondaire de ces microthrombi y est physiologique et utile. La fibrinogénolyse primitive résulte d'une activité plasmine anormale digérant le fibrinogène. Ces deux dernières modalités engendrent des produits de dégradation du fibrinogène (voir p. 1611) qui ne permettent pas de faire une distinction entre ces deux processus. Les monomères de fibrine peuvent se lier aux produits de dégradation du fibrinogène pour former des complexes solubles incoagulables. La distinction entre ces deux mécanismes de défibrination n'est pas toujours facile et ils s'intriquent probablement dans la majorité des cas.

Diagnostic

1. Dans les syndromes aigus :

a) syndrome hémorragique d'apparition brutale, parfois dramatique, notamment lorsqu'il existe une cause locale de saignement (chirurgie, obstétrique) ;

b) choc, très fréquent et souvent associé aux retentissements viscéraux des microthromboses, insuffisance rénale aiguë notamment ;

c) circonstances d'apparition : intervention chirurgicale (notamment pulmonaire, cardiaque, portale, prostatique ou carcinologique), affection obstétricale (hématome rétroplacentaire, placenta prævia, embolie amniotique, rétention de fœtus mort, toxémie gravidique, hémorragie de la délivrance...) ou parfois accouchement normal, curetage, infection aiguë (méningococcie, septicémie à germe Gram négatif ou à *Bacillus perfringens*...), paludisme, leucémie aiguë (notamment à promyélocytes), hémolyse aiguë, traumatisme important, brûlure étendue, choc anaphylactique, morsure de serpent, etc.

2. Dans les syndromes subaigus :

a) syndrome hémorragique, d'importance très variable ;

b) circonstances d'apparition : cancer généralement accompagné de métastases, (notamment pancréatique, prostatique ou digestif), leucémie aiguë (notamment à promyélocytes), cirrhose, greffe d'organe, etc.

3. Peut être cliniquement latente et découverte par un examen systématique au cours d'une affection y exposant.

Examens complémentaires

1. Diminution variable du fibrinogène plasmatique (N : 2-4 g/l).

2. Diminution plus ou moins importante des plaquettes, des facteurs V et VIII selon l'importance du processus de CIVD.

3. Augmentation des produits de dégradation du fibrinogène dans le sérum, p. 1611.

4. Présence de complexes solubles (voir p. 1611).

Complexes solubles et thrombopénie sont deux éléments capitaux du diagnostic de CIVD. et de sa distinction avec la fibrinolyse primitive.

Traitement

1. Syndromes aigus. Le traitement d'urgence est souvent extrêmement délicat en raison des risques associés d'hémorragie et de thrombose, nécessitant donc une équipe spécialisée en hémostase.

a) Traitement causal : il est toujours nécessaire, et parfois à lui seul suffisant, lorsqu'il est possible.

b) Transfusions de sang ou de plasma frais destinées à traiter le choc, à compenser les déficits et les hémorragies ; transfusion de plaquettes si nécessaire.

c) L'héparine n'est utilisée que si le traitement causal est impossible ou inefficace vis-à-vis de la CIVD, sous certaines conditions (surveillance clinique et biologique très stricte, grande prudence s'il existe un risque hémorragique local).

2. Syndromes subaigus. Le traitement causal éventuel est primordial (hormonothérapie d'un cancer prostatique avec métastases...). L'héparine offre ici moins de risques que dans les syndromes aigus mais est rarement justifiée.

THROMBOCYTOPÉNIE INDUITE PAR L'HÉPARINE

Accident observé dans 10 à 15 % des traitements par héparine (standard ou fractionnée). Deux types :

1. *Type Non-immun.* Thrombopénie modérée dans les premiers jours du traitement administré à dose anticoagulante. Elle résulte d'une fixation passive du médicament sur les plaquettes, avec raccourcissement modéré de leur durée de vie. La thrombocytopénie, transitoire et sans conséquence, ne constitue pas un obstacle à la poursuite de l'héparinothérapie.

2. *Type immun.* Les anticorps dirigés contre le complexe héparine-facteur plaquettaire 4 apparaissent au 5^e jour. Ils déclenchent l'activation et l'aggrégation des plaquettes et stimulent la libération de thrombine entretenant un état d'hypercoagulabilité. Il en résulte une thrombopénie par consommation plaquettaire, associée à un processus de coagulation artériel et ou veineux, rappelant le syndrome « catastrophique » des antiphospholipides : lésions ischémiques (gangrène des extrémités, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) et occlusions vasculaires de topographie inhabituelle (glandes surrénales, veine porte, revêtement cutané).

Diagnostic

Surveillance systématique des plaquettes lors de tout traitement par héparine standard ou fractionnée.

Exploration

Détection de l'anticorps anti-héparine par test fonctionnel (libération de sérotonine plaquettaire en présence du plasma suspect et de concentrations croissantes d'héparine) ou technique ELISA (complexe anticorps-héparine-facteur plaquettaire 4).

Traitement

1. Préventif : héparinothérapie de courte durée, avec relais précoce par antivitamines K.

2. Curatif : arrêt de l'héparine (toutes formes) et remplacement par de la lépirudine (0,4 mg/kg, puis administration intraveineuse continue à la dose de 0,15 mg/kg/heure) ou de l'argatroban (2 µg/kg/min, modulé afin d'allonger le TCA entre 1,5 et 3 fois la normale) si l'hypocoagulabilité doit être maintenue.

THROMBOPHILIES CONSTITUTIONNELLES

Désordres caractérisés par un substratum biologique précis associé à un risque accru de thrombose. À côté de facteurs de risque liés à un contexte médical ou chirurgical (immobilisation, chirurgie, grossesse, œstrogènes, polyglobulie, cancer profond...), interviennent des facteurs plasmatiques dont les modifications ont été reconnues comme favorisant le risque de thrombose. La recherche de ces anomalies n'est à entreprendre qu'en présence de thromboses survenant dans des circonstances ciblées. La relation entre ces anomalies plasmatiques et un épisode thrombotique est d'ordre statistique et non prédictif : nombre de patients présen-

tant ces anomalies peuvent rester parfaitement asymptomatiques, et nombre de thromboses n'ont pas de substratum biologique connu. La recherche d'une cause plasmatique endogène de thrombose ne se limite pas à ces déficits le syndrome des antiphospholipides, l'homocystéinémie héréditaire ou acquise (vcm), les syndromes myéloprolifératifs peuvent aussi y contribuer. L'interprétation des résultats de ces recherches exige une grande expérience et doit encore rester du domaine de compétence des spécialistes.

Diagnostic

À évoquer devant des épisodes de thrombose principalement veineux, dans des circonstances particulières : sujets jeunes (< 45 ans), antécédents familiaux, épisodes itératifs, survenue en dehors de facteurs de risque habituels (immobilisation), siège inhabituel, accident de nécrose cutanée lors d'un traitement antivitaminique K.

Principales causes

1. Déficit en antithrombine III :

a) nombreuses mutations responsables d'un déficit quantitatif ou qualitatif. Transmission autosomale dominante. Prévalence : 1/5 000 (population générale). Trouvé dans 1 à 3 % des épisodes thrombotiques répondant aux circonstances ci dessus. Manifestations thrombotiques si < 70 % ;

b) déficit acquis au cours d'hépatopathies chroniques, syndromes néphrotiques, œstroprogestatifs, L-asparaginase.

2. Déficit en protéine C :

a) nombreuses mutations responsables d'un déficit quantitatif ou qualitatif. Transmission autosomale dominante. Prévalence : 1/350 (population générale). Trouvé dans 2 à 8 % des épisodes thrombotiques répondant aux circonstances ci dessus. Manifestations thrombotiques veineuses superficielles ou profondes chez les hétérozygotes, pupura fulminans néonatal chez les homozygotes ;

b) déficit acquis : traitement antivitaminique K, insuffisance hépatocellulaire, coagulation intravasculaire, L-asparaginase.

3. Déficit en protéine S :

a) plusieurs mutations responsables d'un déficit quantitatif ou qualitatif. Transmission autosomale dominante. Prévalence dans la population générale inconnue. Trouvé dans 2 à 8 % des épisodes thrombotiques répondant aux circonstances ci dessus. Manifestations thrombotiques ;

b) déficit acquis : traitement antivitaminique K, insuffisance hépatocellulaire, infection HIV, drépanocytose, maladie lupique, L-asparaginase.

4. Facteur V Leiden (syn : résistance à la protéine C activée) :

Résulte d'une mutation ponctuelle remplaçant l'arginine 506 par une glycine, rendant la molécule de facteur V résistante au clivage par la protéine C activée. C'est probablement la plus fréquente des causes de thrombophilie constitutionnelle (prévalence générale de l'ordre de 10 % dans la population caucasienne, exceptionnelle chez les sujets noirs et les Asiatiques). Transmission autosomale dominante. Manifestations thrombotiques surtout chez les homozygotes.

5. Mutation 20210 de la prothrombine :

Résulte d'une mutation ponctuelle de la molécule de prothrombine associée à une augmentation de sa concentration plasmatique. Prévalence générale de l'ordre de 1 à 4 % dans la population européenne avec

une décroissance du nord au sud. Observée chez 5 à 8 % des sujets thrombophiliques. Transmission autosomale dominante. Manifestations thrombotiques surtout chez les homozygotes.

Examens complémentaires

1. Dosage de l'antithrombine III : avant traitement par héparine ou en dehors de celui-ci.

2. Dosage des protéines C et S : avant traitement antivitaminique K ou en dehors de celui-ci.

3. Recherche de la mutation du facteur V engendrant une résistance à la protéine C activée (facteur V Leiden), et de la mutation 20210 de la prothrombine : méthodes de biologie moléculaire indépendantes des traitements anticoagulants.

Voir Exploration d'une thrombophilie, p. 1612.

Traitement

1. Lors d'accidents aigus, les méthodes de traitement sont les mêmes que celles prônées pour le traitement d'une thrombose artérielle ou veineuse classique : héparine, généralement efficace, éventuellement associée à des concentrés d'antithrombine III ou de protéine C si ces déficits sont en cause et très sévères ; relais par antivitaminiques K, très prudent et progressif en cas de déficit en protéine C.

2. Traitement anticoagulant préventif en cas de circonstance clinique majorant le risque de thrombose (alitement, post-partum, immobilisation de membre...).

3. L'intérêt d'un traitement anticoagulant « prolongé » n'est pas consensuel. Tenir compte du nombre d'épisodes thrombotiques, de leur caractère « spontané », de leur gravité, et mettre en balance les risques d'un tel traitement (1 % d'accidents hémorragiques graves, voire mortels par an).

4. Contraception œstrogénique contre-indiquée.

Maladies infectieuses

par R. Verdon

INFECTIONS À DÉCLARATION OBLIGATOIRE

Tableau 145. — Infections à déclaration obligatoire.

MALADIES
Botulisme
Brucellose
Charbon
Chikungunya
Choléra
Dengue
Diphthérie
Fièvres hémorragiques africaines (Lassa, Ebola, Marburg)
Fièvre jaune
Fièvre typhoïde et paratyphoïde
Infection invasive à méningocoque
Hépatite A aiguë
Hépatite B aiguë
Infection à VIH
Légionellose
Listériose
Orthopoxvirose dont la variole
Paludisme autochtone
Paludisme d'importation dans les départements d'Outre-mer
Peste
Poliomyélite
Rage
Rougeole
Suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob
Tétanos
Toxi-infection alimentaire collective
Tuberculose
Tularémie
Typhus exanthématique

ÉVICTION SCOLAIRE DES MALADIES CONTAGIEUSES

Tableau 146. — Durées et conditions d'éviction, prophylaxie des maladies contagieuses en milieu scolaire (JO du 31 mai 1989, arrêté du 3 mai 1989).

MALADIES	DURÉE D'ÉVICTION		MESURES SPÉCIALES
	MALADES	SUJETS AU CONTACT	
Coqueluche	Éviction : 30 jours à compter du début de la maladie	Pas d'éviction	—
Diphtérie	Éviction : 30 jours à compter de la guérison clinique ou deux prélèvements rhinopharyngés négatifs à 8 jours d'intervalle	Pas d'éviction	Sujets au contact vaccinés : une injection de rappel Sujets au contact non vaccinés : vaccination immédiate prélèvement de gorge antibiothérapie 7 jours ou plus
Dysenterie amibienne, dysenterie bacillaire, épidémique, gale, hépatite A, impétigos et pyodermites	Éviction jusqu'à guérison clinique	Pas d'éviction	—
Méningite cérébro-spinale à méningocoque	Éviction jusqu'à guérison clinique	Pas d'éviction	Sujets au contact : prophylaxie médicamenteuse et, en cas de méningite de groupe A ou C, vaccination (famille, voisins, camarades habituels)
Poliomyélite	Éviction jusqu'à absence du virus dans les selles	Prélèvements de selles à l'initiative de l'autorité sanitaire. Éviction si positifs	Vaccination ou revaccination de tout le personnel et des élèves de l'établissement
Rougeole, oreillons, rubéole	Éviction jusqu'à guérison clinique	Pas d'éviction	Rubéole : informer les femmes en âge de procréer ; femmes enceintes séronégatives : autorisation d'absence jusqu'au début du 4 ^e mois
Typhoïde et paratyphoïdes	Éviction jusqu'à guérison clinique	Pas d'éviction	Renforcement des mesures d'hygiène individuelles et collectives

Tableau 146. — Durées et conditions d'éviction, prophylaxie des maladies contagieuses en milieu scolaire (JO du 31 mai 1989, arrêté du 3 mai 1989). (suite)

MALADIES	DURÉE D'ÉVICTION		MESURES SPÉCIALES
	MALADES	SUJETS AU CONTACT	
Teigne	Éviction jusqu'à présentation d'un certificat attestant, par examen microscopique, la disparition de l'agent	Dépistage systématique	—
Streptococcies du groupe A	Réadmission si certificat attestant la pratique d'un traitement approprié	Pas d'éviction	Prélèvement de gorge et antibiothérapie à l'initiative de l'autorité sanitaire
Pédiculose	Pas d'éviction si traitement	Pas d'éviction	—
Tuberculose respiratoire	Éviction jusqu'à présentation d'un certificat attestant la négativité de l'expectoration	Pas d'éviction	Dépistage chez les sujets au contact
Infection par VIH (SIDA)	Pas d'éviction	Pas d'éviction	—
Hépatite B	Pas d'éviction	Pas d'éviction	—

CONDUITE À TENIR DEVANT UNE FIÈVRE AIGÜE RÉCENTE

Si la fièvre n'est pas synonyme d'infection, elle est le plus souvent révélatrice d'un processus bactérien ou viral.

I. FIÈVRE DATANT DE MOINS DE 36 HEURES

Un examen clinique minutieux s'impose. Préciser les antécédents personnels et familiaux, le mode de vie, le mode d'installation de la fièvre, les symptômes d'accompagnement, les traitements antérieurs (antibiotiques), les voyages récents, la profession éventuellement exposée à un risque infectieux, les contacts animaux.

Approche diagnostique

1. Le souci majeur est de reconnaître une infection grave de par sa localisation ou de par son retentissement systémique : une *méningite* ou *méningo-encéphalite* imposent la ponction lombaire au moindre doute ; les bactériémies ou infections viscérales (parfois non décelables cliniquement) peuvent se présenter avec un retentissement circulatoire, respiratoire, neurologique ou par un choc septique (voir *Choc infectieux*, p. 763).

2. Trois urgences graves à ne pas méconnaître : le *paludisme*, un voyage récent en zone d'endémie impose le frottis sanguin ; un *purpura fulminans*

méningococcique, évoqué devant un purpura nécrotique et/ou extensif fébrile ; la *gangrène gazeuse* ou les dermo-hypodermes nécrosantes.

3. L'enquête est parfois orientée par une donnée importante de l'interrogatoire (voyage, profession exposée, immunodépression, splénectomie), par la notion de risque d'infection due au VIH, ou de signes locaux d'orientation *ORL* (otite, sinusite, angine, laryngite), *pulmonaire* (pneumopathie diffuse ou en foyer, épanchement pleural), *urinaire* (examen cytot bactériologique avant tout traitement), *gynécologique* (avortement provoqué compliqué de rétention placentaire, infection utéro-annexielle), *hépato-biliaire* (ictère, douleur vésiculaire).

4. Quelques problèmes sont particuliers à l'enfant :

a) chez le *nourrisson* : gastro-entérite, otite (examen systématique des tympons), pneumonie (auscultation, percussion et cliché pulmonaire), méningite (ponction lombaire au moindre doute), n'attribuer un état fébrile à une poussée dentaire qu'après avoir éliminé les causes précédentes ;

b) chez l'enfant : méningite purulente, méningococcémie (purpura), rhumatisme articulaire aigu, ostéomyélite aiguë, notion de contagion d'une maladie infantile commune.

En l'absence de diagnostic, n'entreprendre aucun traitement antibiotique sauf urgence : surveiller, hydrater, traitement symptomatique.

II. FIÈVRE ÉVOLUANT DEPUIS 4 À 5 JOURS

La plupart des viroses communes disparaissent ou se révèlent en 5 jours ; d'autres causes, dont certaines communes aux fièvres prolongées doivent être envisagées. L'absence d'arguments en faveur d'une maladie infectieuse doit entraîner l'abstention de toute antibiothérapie et la recherche d'autres causes de fièvre.

Approche diagnostique

Trois mesures s'imposent à ce stade :

1. La découverte d'un souffle cardiaque ou la connaissance d'une valvulopathie pré-existante impose les hémocultures (endocardite bactérienne ?).

2. Reconduire quotidiennement l'examen clinique à la recherche d'un foyer.

3. En l'absence d'orientation anamnétique ou clinique, pratiquer hémocultures, hémogramme, examen cytot bactériologique des urines, radiographie thoracique, dosage des transaminases, procalcitonine.

CONDUITE À TENIR DEVANT UNE FIÈVRE PROLONGÉE

Fièvre évoluant depuis 3 semaines ou plus et dont le diagnostic n'est pas posé après 8 jours d'hospitalisation (ce qui élimine les diagnostics simples, jusque-là méconnus).

Approche diagnostique

Basé sur :

1. L'interrogatoire précis retraçant l'histoire de la maladie, l'allure de la fièvre et les signes d'accompagnement, les traitements déjà reçus, les

antécédents (personnels, familiaux, géographiques), les risques potentiels d'immunodépression acquise.

2. L'examen clinique complet et répété (chercher l'apparition de signes nouveaux), incluant la sphère ORL et stomatologique.

3. Quelques explorations :

a) de base : hémogramme, vitesse de sédimentation, CRP, procalcitonine, hémocultures, examen cytbactériologique des urines, transaminases et phosphatases alcalines sériques, électrophorèse des protéines, sérodiagnostics, protéinurie et cytbactériologie urinaire ; test cutané à la tuberculine ou recherche d'immunité cellulaire in vitro spécifique de *M. tuberculosis* (Quantiféron par exemple), notamment en cas de suspicion de tuberculose extra-pulmonaire. Radiographie pulmonaire ;

b) en fonction du contexte : échographie abdominale, tomодensitométrie abdominale ou thoracique, fibroscopie gastrique, colonoscopie, PET-scan. Goutte épaisse. Myélogramme. Ponction lombaire. Ponction biopsie hépatique, biopsie de l'artère temporale.

Principales causes

1. Infections et parasitoses (40 %)

Elles sont à rechercher en premier, car de diagnostic est souvent simple et débouche sur un traitement efficace. On distingue :

a) Les infections générales : tuberculose (miliaire pulmonaire, hépatosplénique, rénale ou génitale, importance diagnostique des réactions cutanées, des recherches de BK, de la biopsie hépatique éventuelle) ; endocardites bactériennes d'évolution subaiguë (importance des hémocultures, quelle que soit l'allure de la fièvre si celle-ci s'associe à une cardiopathie soufflante) ou à hémocultures négatives (fièvre Q, bartonelloses) ; brucelloses, typhoïde, méningococcémies, gonococcémies chroniques (hémocultures, sérodiagnostics) ; maladie de Whipple ; infections à cytomégalovirus (syndrome mononucléosique, sérologie), hépatites virales aiguës ou chroniques, infection par le VIH et ses complications ; parasitoses : paludisme viscéral évolutif, kala-azar, trypanosomiase ; mycoses (cryptococcose), toxoplasmose, pneumocystose ;

b) Les foyers infectieux localisés, dentaires (examen stomatologique avec radiographies), ORL (sinus, oreilles interne et moyenne), gynécologique (salpingite, métrite, infection sur stérilet), abcès du foie (à pyogènes ou amibiens), obstacle biliaire avec infection (angiocholite), obstacle urinaire ou phlegmon périnéphrétique, ostéite subaiguë ou chronique (penser à la présence de matériel étranger), suppurations intra-abdominales (volontiers en post-opératoire : abcès sous-phrénique, péri-colique, péri-appendiculaire, pelvien).

2. Cancers et maladies malignes (20 %)

Les cancers du rein et du côlon doivent être recherchés de parti pris. Tous les cancers peuvent être en cause (probabilité élevée de métastases hépatiques ou de nécrose). Maladie de Hodgkin et lymphomes notamment dans leurs formes sous-diaphragmatiques (adénopathies rétropéritonéales repérées en tomодensitométrie, atteinte hépato-splénique, adénopathies mésentériques, atteintes digestives).

3. Maladies de système (15 %)

Lupus érythémateux disséminé. Lupus médicamenteux. Péri-artérite noueuse. Dermato- et polymyosite. Maladie de Horton. Syndrome de Wegener.

4. Causes diverses (25 %)

Granulomatoses hépatiques non infectieuses. Maladies intestinales inflammatoires (maladie de Crohn, rectocolite). Maladie thromboembolique. Cirrhose. Fièvre médicamenteuse. Fièvre simulée.

5. Cause non trouvée

Possibilité de régression spontanée (5 %).

En dehors de certaines situations urgentes (par exemple, sepsis grave, suspicion de maladie de Horton), aucune antibiothérapie, aucune corticothérapie sans diagnostic : celui-ci n'en serait que plus difficile !

INFECTIONS ÉMERGENTES OU RÉÉMERGENTES

Ensemble d'infections nouvelles ou récurrentes après une plus ou moins longue période d'oubli dont l'irruption plus ou moins inattendue en pathologie humaine est source de difficultés parfois insurmontables. Leurs variations épidémiologiques résultent de modifications de l'environnement, d'évolutions des conditions de vie et des comportements humains : déplacements, habitudes sexuelles, nouveaux modes de production et de consommation alimentaires, nouvelles activités récréatives, etc.

Nature des infections

On distingue cinq grandes catégories :

1. Apparition de maladies infectieuses jusque-là ignorées (par exemple, VIH, coronavirus du SRAS).

2. Réémergence de pathogènes jusque-là plus ou moins contrôlés (grande pandémie mondiale du choléra, réémergence de la peste, de la diphtérie dans l'ex-URSS...).

3. Identification de l'origine infectieuse de maladies jusque-là connues, mais sans cause identifiée : rôle étiologique de *Helicobacter pylori* dans les maladies gastro-duodénales, rôle des virus B et C dans le cancer du foie, identification de *Tropheryma whipplei* dans la maladie de Whipple.

4. Identification de nouveaux micro-organismes : rôle de *Legionella pneumophila* dans certaines pneumopathies, de *Bartonella henselae* dans l'angiomatose bacillaire ou la maladie des griffes du chat.

5. Émergence de pathogènes multirésistants aux traitements jusque-là disponibles (résistance des bactéries aux antibiotiques, des parasites tels que le *plasmodium* du paludisme aux antipaludéens, de certains virus aux antiviraux ou de certaines levures aux antifongiques).

INFECTIONS NOSOCOMIALES

Infections associées aux soins, acquises en établissements de santé par les patients lors d'investigations diagnostiques ou de traitement, ou par le personnel soignant pendant leur activité auprès des patients, ou enfin par les visiteurs. Ces infections représentent une source importante de complications liées à l'hospitalisation avec des surcoûts de prise en charge et une surmortalité. Principaux pathogènes : bactériens, viraux ou fongiques. Facteurs prédisposants : l'âge, la maladie sous-jacente, l'existence d'une immunodépression, la rupture des bar-

rières protectrices cutanéomuqueuses, l'anesthésie, la sédation, l'utilisation des antibiotiques ou anti-acides gastriques.

Mode de transmission

1. Contact direct (manuportage par le personnel hospitalier).
2. Respiratoire ou digestive.
3. Implantation de matériel à usage diagnostique ou thérapeutique (cathéter, sonde vésicale, ventilation mécanique).
4. Intervention chirurgicale, endoscopie, transfusion sanguine...

Prévention

Basée sur :

1. L'hygiène hospitalière et le lavage des mains.
2. L'utilisation rationnelle des antibiotiques.
3. La limitation au minimum indispensable des investigations diagnostiques et thérapeutiques invasives, entourées de toutes les précautions d'asepsie.
4. La surveillance des systèmes de climatisation et de ventilation, la surveillance des circuits de distribution de l'eau et des aliments.
5. La protection du personnel par des mesures réduisant le risque d'inoculation de sang contaminé par un virus (VIH, hépatites B et C) lors des soins au patient, sur la protection respiratoire vis-à-vis de patients contagieux (par exemple, porteur d'une tuberculose pulmonaire bacillifère).

INFECTION PAR MORSURES

Les morsures animales ou humaines peuvent inoculer un certain nombre de pathogènes responsables d'infections locales, locorégionales ou de diffusion septicémique ou encore de pathogènes producteurs de toxine. Les morsures animales peuvent également être à l'origine de la transmission de la rage.

Les principales espèces bactériennes impliquées sont *Pasteurella multocida* (voir p. 783), *Streptobacillus Moniliformis* (voir p. 793), les spirochètes (voir Leptospiroses, p. 776), les spirilles (voir Sodoku, p. 794), mais aussi *Staphylococcus intermedius* et *Capnocytophaga canimorsus* (DF-2).

Les morsures animales ou humaines doivent donc faire l'objet d'un parage minutieux de la plaie avec excision des tissus nécrosés, ablation des corps étrangers éventuels. La prévention du tétanos doit toujours être proposée. Selon les circonstances de la morsure, la prévention de la rage est à envisager. Pour les morsures de chat, chien ou rat, une prévention antibiotique par amoxicilline et acide clavulanique est justifiée.

INFECTIONS OPPORTUNISTES

Infections à micro-organismes (bactéries, champignons, virus, parasites) naturellement peu pathogènes survenant chez des patients aux défenses immunitaires humorales et/ou cellulaires amoindries. Ce déficit peut être congénital (voir p. 686), acquis (infection à VIH, lymphome, hémopathie maligne ou néoplasies évoluées), ou induit par des thérapeutiques (traitements corticoïdes, immunosuppresseurs, chimiothérapies antinéoplasiques).

Selon le type du déficit, différents micro-organismes peuvent être en cause. Ils sont présentés dans les tableaux 147, 148 et 149.

Tableau 147. — Principaux micro-organismes en cause dans les infections opportunistes selon le terrain pathologique.

	PARASITES	CHAMPIGNONS	BACTÉRIES	VIRUS
Lymphomes et leucémies	<i>Pneumocystis</i>	Cryptocoques Toxoplasme <i>Candida</i>	Mycobactéries <i>Listeria</i> - <i>Nocardia</i> Pneumocoque	Varicelle-zona Virus Herpes simplex Cytomégalovirus
Greffes	<i>Pneumocystis</i> Toxoplasme	<i>Candida</i> <i>Aspergillus</i> Cryptocoque	<i>Légionella</i> <i>Nocardia</i> <i>Listeria</i> Mycobactéries	Cytomégalovirus Varicelle zona Virus Herpes simplex Papova
Corticoides	<i>Pneumocystis</i> Toxoplasme <i>Strongyloides</i>	<i>Candida</i> Cryptocoque <i>Aspergillus</i>	Staphylocoques Bacilles à Gram négatif <i>Listeria</i> - <i>Nocardia</i> Mycobactéries	Varicelle-zona Virus Herpes simplex Cytomégalovirus
SIDA	<i>Pneumocystis</i> Toxoplasme <i>Isospora belli</i> <i>Cryptosporidium</i>	Cryptocoque <i>Candida</i> (<i>Aspergillus</i>)	Pneumocoque <i>Haemophilus influenzae</i> Mycobactéries Bacille de Koch <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> M. atypiques Salmonelles (<i>Legionella</i>)	Varicelle-zona Cytomégalovirus Virus Herpes simplex Papova Papilloma Poxvirus Virus Epstein-Barr

Tableau 148. — Agents responsables d'infections chez le patient atteint de déficit de l'immunité cellulaire.

AGENTS	TYPE D'INFECTION	COMMENTAIRES
PROTOZOAIRES		
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Pneumonie	Formes disséminées possibles, mais rares
<i>Toxoplasma gondii</i>	Encéphalite (abcès, pneumonie)	
<i>Cryptosporidium</i>	Entérocologie (cholécystite)	Pas de lésion endoscopique ; pancréatite possible
<i>Isospora belli</i>	Entérocologie	Rechutes fréquentes
<i>Giardia intestinalis</i>	Diarrhée, malabsorption	Surtout au cours des déficits en Ig
Microsporidies	Entérocologie	Décrit dans le SIDA
CHAMPIGNONS		
<i>Candida albicans</i>	Stomatite, œsophagite	Formes disséminées, respiratoires, hépatiques, surtout en cas de cathéter IV ou d'aplasie

Tableau 148. — Agents responsables d'infections chez le patient atteint de déficit de l'immunité cellulaire. (suite)

AGENTS	TYPE D'INFECTION	COMMENTAIRES
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Méningite (pneumonie, abcès cérébral)	Formes disséminées possibles
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Formes disséminées	Éventualité rare
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Formes disséminées	Contexte épidémiologique particulier (origine des patients)
<i>Coccidioides immitis</i>		
MYCOBACTÉRIES		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Formes disséminées avec ou sans méningite	Possibilité de manifestations très atypiques
<i>M. avium-intracellulare</i>	Formes disséminées pseudo-Whipple	Localisations très diverses possibles (cutanées, respiratoires, interstitielles, hépatospléniques, ostéo-articulaires, pseudo-tuberculeuses, adénopathies médiastinales...)
Autres <i>M. atypiques</i> (<i>M. Kansasi</i> , <i>M. xenopi</i>)	Formes disséminées	
BACTÉRIES		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pneumonie	—
<i>Haemophilus influenzae</i>	Otite, sinusite, méningite	—
Salmonelles mineures	Diarrhées, septicémies	—
<i>Listeria monocytogenes</i>	Septicémies, méningites	Rares au cours du SIDA
<i>Nocardia asteroides</i>	Pneumopathies	Formes disséminées possibles (abcès cérébraux)
<i>Legionella pneumophila</i>	Pneumopathies, diarrhées	Rares au cours du SIDA
VIRUS		
Cytomégalovirus	Chorioréinite, pneumopathie, colite	Dissémination fréquente : d'encéphalite avec nécrose périventriculaire et atteinte surrénalienne dissémination possible (hépatosplénique, cérébrale)
HSV-1, HSV-2	Lésions péri-orificielles, œsophagite	
Varicelle-Zona	Zona	Formes disséminées fréquentes
Virus Epstein-Barr	Lymphomes du système nerveux	

Tableau 148. — Agents responsables d'infections chez le patient atteint de déficit de l'immunité cellulaire. (suite)

AGENTS	TYPE D'INFECTION	COMMENTAIRES
Polyomavirus JC	Leucoencéphalite multifocale progressive	Au cours du SIDA
Polyomavirus BK	Cystite hémorragique	Transplantation rénale
Pox virus	<i>Molluscum contagiosum</i>	Au cours du déficit induit par VIH
HHV-8	Sarcome de Kaposi	
HELMINTHES		
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Entérocolite	Formes septicémiques possibles

Tableau 149. — Principales infections associées aux déficits humoraux et de la phagocytose.

TYPE	PATHOLOGIE	MICRO-ORGANISMES
Hypogammaglobulinémie	Lymphomes Gammapathies monoclonales Syndrome néphrotique Infection à VIH	Pneumocoque <i>Haemophilus influenzae</i> (<i>Pneumocystis</i> , virus, <i>Giardia</i>)
Déficits en complément (C3)	Lupus	Méningocoque
Déficits d'opsonisation	Asplénies primaires ou secondaires (voir p. 688)	Pneumocoque (autres bactéries) <i>Babesia microti</i> (post-transfusion)
Granulopénie	Aplasies médullaires (voir p. 702) et agranulocytoses (voir p. 704) Leucémies aiguës (voir p. 707)	Champignons Salmonelles Staphylocoques Bacilles à Gram négatif
Déficit acquis de la fonction des polynucléaires	Chimiothérapies Traitements immunosuppresseurs	

SYNDROME IMMUNODÉFICITAIRE ACQUIS

Syn : SIDA. Déficit immunitaire secondaire à l'infection des lymphocytes CD4, des macrophages, des cellules gliales, des cellules de Langerhans de la peau et des muqueuses (toutes cellules capables d'exprimer le récepteur CD4), par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 ou de type 2 (VIH-1 ou VIH-2, ce dernier étant beaucoup moins répandu et moins virulent). L'ARN viral, une fois dans la cellule, est transcrit sous l'effet de la transcriptase inverse, en ADN pro-viral qui s'insère dans le génome de la cellule hôte.

1. La baisse progressive du nombre de lymphocytes CD4 altère l'immunité cellulaire, à l'origine d'infections opportunistes ou de tumeurs, mais ne suffit pas à expliquer toutes les expressions cliniques de la maladie.

2. Le VIH est lui-même responsable de lésions : entéropathie associée au VIH, encéphalite et troubles cognitifs, néphropathie glomérulaire (*HIV associated nephropathy*, HIVAN).

3. Un processus auto-immun est probablement en cause dans la survenue d'un purpura thrombocytopénique, d'arthrite, de lésions de démyélinisation, de pneumonie interstitielle lymphoïde.

L'apparition de traitements antirétroviraux puissants au milieu des années 1990 a transformé le pronostic dans les pays économiquement développés. L'allongement de la durée de vie des patients infectés par le VIH a mis au premier plan l'impact des co-infections par le VHC et le VHB, des comorbidités cardiovasculaires (favorisées par le tabagisme, certaines dyslipidémies iatrogènes, et le VIH lui-même) et des cancers. Le VIH est également responsable de troubles neuro-cognitifs et de l'accélération de certains processus de vieillissement. Malgré d'importants progrès dans le maniement des antirétroviraux, la iatrogénie représente une part importante de la pathologie associée au VIH.

L'infection par le VIH est à déclaration obligatoire depuis 2003 (auparavant, seul le SIDA était à déclaration obligatoire).

I. NOMENCLATURE

Une première classification des manifestations de l'infection par le VIH a été proposée en 1987 par les *Centers for Disease Control* (CDC) ; cette classification a évolué en une nouvelle version en 1993, comportant trois stades s'excluant mutuellement (tableau 150).

Tableau 150. — Classification révisée des manifestations liées à l'infection VIH.

STADE	MANIFESTATIONS
A	Primo-infection, symptomatique ou non. Infection asymptomatique. Lymphadénopathie généralisée persistante.
B	Angiomatose bacillaire. Candidose oropharyngée. Candidose vaginale, persistante, fréquente ou répondant mal au traitement. Dysplasie du col utérin ou carcinome in situ. Syndrome constitutionnel (fièvre > 38,5 °C ou diarrhée > 1 mois). Leucoplasie chevelue de la langue. Zona récurrent ou multiforme. Purpura thrombocytopénique idiopathique. Salpingite, notamment si compliquée d'abcès ovariens. Neuropathie périphérique
C	Infections opportunistes : pneumocystose, cryptosporidiose (> 1 mois), toxoplasmose cérébrale, isosporose (> 1 mois), candidose œsophagienne, bronchique ou pulmonaire, cryptococcose, histoplasmosse disséminée ou extra-pulmonaire, coccidioïdomycose disséminée ou extra-pulmonaire, mycobactériose atypique, infection à CMV (autre que foie, rate ou ganglion), herpès cutanéomuqueux chronique, herpès digestif, respiratoire ou disséminé, leucoencéphalite multifocale progressive, pneumonies bactériennes récurrentes, septicémies à <i>Salmonella non typhi</i> récurrentes. Tumeurs malignes : sarcome de Kaposi, lymphome non hodgkinien, lymphome cérébral primitif, lymphome immunoblastique. Maladies induites par le VIH : encéphalopathie due au VIH, syndrome cachectique dû au VIH

À cette classification en trois stades cliniques se combine une classification selon le taux des lymphocytes CD4 : stade 1 si CD4 > 500/mm³ ; stade 2 si CD4 compris entre 200 et 500/mm³ ; stade 3 si CD4 < 200/mm³. Ainsi, un patient ayant présenté un lymphome non hodgkinien et ayant des CD 4 > 300/mm³ est classé C2. On parle de SIDA dès lors qu'un patient a présenté une manifestation du stade C.

II. TRANSMISSION

Le virus est transmis par les sécrétions sexuelles ou le sang (transfusions, seringues souillées, blessures professionnelles par inoculation percutanée ou projection sur peau lésée). Le VIH est présent dans de nombreuses sécrétions naturelles

– sueurs, larmes, salive, urine – qui ne sont pas infectants. Des cas de transmission par exposition percutanée à des liquides biologiques contaminés par du sang ont été rapportés. En l'absence de prise en charge médicale, une femme enceinte infectée par le VIH transmet l'infection dans 20 % des cas, le plus souvent dans le dernier mois de la grossesse ou à l'accouchement. L'allaitement maternel peut être contaminant.

III. PRIMO-INFECTION

Souvent ignorée du patient (asymptomatique dans deux cas sur trois), elle peut avoir une expression clinique retrouvée rétrospectivement.

Diagnostic

1. Syndrome pseudo-grippal, fièvre et éruption, parfois récidivante. De multiples présentations neurologiques sont possibles (méningite lymphocytaire, paralysie faciale périphérique). L'hémogramme montre le plus souvent une discrète lymphopénie avec des lymphocytes d'aspect activé, sans vrai syndrome mononucléosique.

2. La séroconversion demande 3 à 8 semaines, durant cette période, la virémie est très élevée. L'antigénémie p24 peut être détectée, mais elle est inconstante (voir p. 1578).

3. Chez le nouveau-né, en raison des anticorps maternels transmis, le diagnostic ne repose pas sur la sérologie, mais sur la détection du virus (détection par PCR de l'ARN dans le plasma ou de l'ADN pro-viral dans les cellules mononucléées sanguines, voire par culture). Deux prélèvements positifs suffisent à poser le diagnostic d'infection, alors que deux prélèvements négatifs, dont un effectué au moins 1 mois après l'arrêt du traitement prophylactique de l'enfant, sont nécessaires pour l'écarter.

IV. PHASE D'INFECTION ASYMPTOMATIQUE

L'évolution de l'infection est évaluée sur des critères surtout biologiques.

Surveillance

1. Le *taux des lymphocytes CD4*, critère pronostique le plus important, diminue progressivement en concentration par mm^3 , en pourcentage par rapport à l'ensemble des lymphocytes, et en rapport CD4/CD8. Audessous de $200 \text{ CD4}/\text{mm}^3$ et/ou d'un pourcentage de lymphocytes CD4 de moins de 15 %, la survenue d'infections opportunistes est à craindre. La pente de décroissance des lymphocytes CD4 doit aussi être prise en compte.

2. La quantification de l'*ARN viral plasmatique* (charge virale) doit être réalisée à distance de toute infection intercurrente et exprimée en copies par ml de sang ou plasma. C'est un facteur pronostique moins important que le nombre de lymphocytes CD4, sauf lorsqu'elle dépasse $100\,000$ copies/ml, et ceci quel que soit le nombre de lymphocytes CD4.

V. MANIFESTATIONS D'IMMUNODÉPRESSION MINEURE

Ces manifestations ont pour caractère majeur de récidiver.

Diagnostic

1. Infections : zona souvent extensif, mycose, dermatophytose, dermatite séborrhéique, éruptions maculo-papuleuses parfois liées au réveil d'une syphilis antérieurement traitée, condylome vulvo-vaginal ou anal, verrues extensives et récidivantes, candidose buccale, perlèche, leuco-

plasie chevelue, herpès cutanéomuqueux, sinusite rebelle, gingivostomatite possiblement nécrotique, bactériémie à salmonelle. Avant même qu'il existe un déficit immunitaire profond, une tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire, un sarcome de Kaposi sont possibles.

2. Une thrombopénie associée ou non à un purpura, des manifestations articulaires ou neurologiques périphériques peuvent survenir à n'importe quel moment de l'évolution.

VI. MANIFESTATIONS D'IMMUNODÉFICIENCE MAJEURE

Ces complications surviennent surtout au-dessous de 200 lymphocytes CD4/mm³.

Diagnostic

1. Troubles respiratoires

En l'absence de prophylaxie par le cotrimoxazole ou la pentamidine, craindre en premier lieu une pneumocystose (voir p. 843). Il peut s'agir aussi de pneumonie bactérienne à pneumocoque récidivante, d'une cryptococcose pulmonaire, d'une tuberculose (tout particulièrement chez les sujets provenant de zones d'endémie tuberculeuse) ou d'une exceptionnelle pneumonie lymphoïde, d'un sarcome de Kaposi à localisation pulmonaire, d'une histoplasmosé.

2. Troubles neuropsychiques

a) En cas de signes d'atteinte encéphalique, le premier diagnostic à envisager en l'absence de prophylaxie par le cotrimoxazole est celui de toxoplasmose cérébrale (voir p. 822). Évoquer aussi une cryptococcose neuroméningée (recherche de l'antigène cryptococcique dans le LCR), une encéphalite à VIH (grande plage de démyélinisation visible à l'IRM), un lymphome cérébral primitif, une encéphalite à cytomégalovirus ou à papovavirus (leucoencéphalite multifocale progressive, LEMP).

b) En cas de déficit moteur des membres, évoquer une atteinte médullaire par myélopathie vacuolaire en rapport avec le virus, une neuropathie périphérique surtout sensitive, à tous les stades de l'évolution ou secondaire au traitement, une myosite parfois iatrogène (zidovudine).

3. Fièvre prolongée isolée

Évoquer surtout une infection à mycobactérie atypique (hémoculture sur milieux spéciaux), une tuberculose extra-pulmonaire, une leishmaniose (sérodiagnostic, ponction de moelle), une anguillulose extra-digestive, une histoplasmosé, une infection à cytomégalovirus, un lymphome, une fièvre sur cathéter, une endocardite droite, surtout chez un toxicomane par voie intraveineuse.

4. Troubles digestifs

Une diarrhée rebelle doit faire rechercher des parasites (cryptosporidies, *Isospora belli*, microsporidies). Elle peut être aussi la conséquence d'une infection à cytomégalovirus. Une dysphagie peut révéler une candidose œsophagienne ou des ulcères œsophagiens à cytomégalovirus ou idiopathiques.

5. Altération de l'état général

Un amaigrissement supérieur à 10 kg ne peut être attribué à l'infection au VIH qu'après avoir écarté l'hypothèse d'une infection opportuniste (tuberculose), d'une dénutrition par malabsorption.

6. *Syndrome tumoral*

Le sarcome de Kaposi, petite lésion angiomateuse rouge vineuse, peut siéger sur les téguments ou les muqueuses gingivo-buccale, bronchique et digestive. Il peut survenir alors même que l'immunodépression n'est pas très prononcée. D'autres tumeurs sont possibles, en particulier un lymphome non hodgkinien, des condylomes péri-anaux ou génitaux récidivants pouvant évoluer vers un cancer (voir p. 719).

7. *Manifestations ophtalmologiques*

Une baisse brutale de l'acuité visuelle traduit le plus souvent une rétinite à cytomégalovirus à rechercher par un fond d'œil systématique dès que les lymphocytes CD4 sont inférieurs à $100/\text{mm}^3$; la virémie à cytomégalovirus est souvent positive. Il peut s'agir aussi d'une chorio-rétinite à toxoplasme, voire exceptionnellement à *Pneumocystis* (voir Manifestations ophtalmologiques du SIDA, p. 1492).

8. *Manifestations bucales*

Voir p. 1527.

VII. PROPHYLAXIE

Ne pas parler de groupes, mais de comportements à risque.

Prévention de la contamination sexuelle

1. Utilisation de préservatifs pour tous partenaires de sujets reconnus infectés par le VIH ou dont on ignore le statut sérologique. Risque accru par les rapports anaux, une maladie sexuellement transmissible associée, des lésions des muqueuses génitales.

2. Si rupture de préservatif ou rapports non protégés, en particulier si viol, un traitement antirétroviral de 4 semaines peut être prescrit en urgence sur avis spécialisé.

Prévention de la transmission sanguine

1. Accident d'exposition au sang. Désinfecter la plaie à l'eau de javel fraîche, diluée au $1/10^e$ (préparation datant de moins de 8 jours). Respecter un temps de contact prolongé (10 à 15 minutes), préciser si possible de statut sérologique du patient-source (tests rapides disponibles en moins de 4 heures). Dans le doute, hors les plaies très superficielles, prescrire un traitement antirétroviral de 4 semaines, éventuellement adapté en fonction du traitement reçu par le patient-source.

2. Toxicomanie. Conseiller l'utilisation d'aiguilles et seringues à usage unique ou au moins non partagées ; recommander aux sujets reconnus infectés d'en informer médecins, chirurgiens, dentistes, acupuncteurs et infirmières pouvant être en contact avec leur sang. Le sang répandu doit être nettoyé à l'eau de javel fraîche diluée au $1/10^e$; lavage à haute température des draps et vêtements souillés.

3. Transfusion. Le contrôle sérologique systématique depuis le 1^{er} août 1985 en France des dons de sang et l'inactivation virale des concentrés de facteurs de coagulation par solvants-détergents limitent actuellement le risque transfusionnel aux seuls produits sanguins labiles (globules rouges, plaquettes, leucocytes et de plasma frais congelé) provenant de sujets infectés et en phase « pré-sérologique » (voir Primo-infection par le virus VIH, p. 754 et Transfusion sanguine, p. 343).

4. Transmission materno-fœtale. La grossesse est déconseillée, mais l'amélioration du pronostic vital de l'infection par le VIH conduit de plus en plus de femmes séropositives à envisager une grossesse, parfois après mise en œuvre de techniques de procréation médicalement assistée. La prise d'un traitement antirétroviral par la mère (charge virale indétectable au 3^e trimestre) et par l'enfant dans les premières semaines de vie, une césarienne programmée selon les situations obstétricales ou en cas de charge virale non contrôlée diminuent en France le risque à moins de 1 %. Tout geste sanglant de diagnostic prénatal est formellement proscrit (par exemple, amniocentèse).

Prévention de la contamination iatrogène

Contrôle sérologique des donneurs de sang, de sperme, d'organes et de cornée ; désinfection des instruments ou appareils par stérilisation (autoclave) ou par agents chimiques (alcool de concentration supérieure à 20 %, eau de Javel fraîche à 2,5 %, solution glutaraldéhyde à 2,5), emploi de matériel à usage unique le plus souvent possible.

VIII. QUAND ET À QUI DOIT-ON PROPOSER UN TEST DE DÉPISTAGE ?

Ce test peut être fait dans un centre de dépistage anonyme ou à l'initiative du médecin traitant.

Modalités

1. *Après en avoir au préalable informé l'intéressé :*

- a) devant toute expression clinique compatible avec le diagnostic à l'occasion de toute maladie sexuellement transmissible ;
- b) au début d'une grossesse, lors d'un examen prénuptial ;
- c) chez un sujet ayant été transfusé ou ayant reçu du plasma frais ou du facteur VIII avant août 1985 ;
- d) après exposition au sang (par exemple, accident d'exposition percutané), viol, rapport sexuel non protégé avec sujet source contaminé ou à risque.

2. Renouveler la sérologie à 1 et 3 mois (1 et 3 mois après un traitement post-exposition le cas échéant). Recommander les rapports sexuels protégés pendant la phase de silence sérologique potentiel correspondant à une virémie élevée.

3. Le diagnostic d'infection par le VIH-1 ou VIH-2 ne peut être porté que si le test de dépistage immuno-enzymatique ELISA est confirmé par le test Western blot. Un Western blot négatif fait récuser le diagnostic d'infection à VIH (voir p. 1578).

4. L'annonce du résultat doit être faite à l'intéressé avec tact, franchise et certitude par le médecin qui a demandé lui-même le test. Il est opportun de proposer une prise en charge et une surveillance biologique régulière, d'informer des mesures préventives à prendre à l'égard des partenaires, des règles d'hygiène personnelle (voir plus haut) et de l'intérêt de détecter et prévenir les co-infections. Le secret médical est impératif. Il faut inciter l'intéressé à provoquer un dépistage dans son entourage.

IX. TRAITEMENT

L'éradication du virus n'étant pas actuellement possible, les traitements sont de longue durée, générant de nombreux effets secondaires, en rendant quelquefois l'observance difficile. Il est nécessaire de bien expliquer au patient l'importance de bien respecter les prescriptions, de l'avertir des effets secondaires et de les prendre en compte dans la prescription. Une mauvaise observance, même transitoire, peut sélectionner des mutants résistants et être un facteur d'échec du traitement.

Indications

1. Recommandations actuelles : instaurer le traitement, quel que soit le taux de lymphocytes CD4 chez les patients symptomatiques (catégorie C ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B) ou chez les personnes dont le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à $350/\text{mm}^3$.

2. Chez les patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à $350/\text{mm}^3$, le traitement peut être différé en cas de statut immunologique et virologique stable, sous réserve d'une surveillance régulière. Cependant, une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml, une baisse rapide du taux des lymphocytes CD4, un pourcentage de lymphocytes CD4 inférieur à 15 % peuvent justifier d'initier le traitement.

Mode d'administration et posologie

1. Le traitement antirétroviral fait appel à trois principales classes d'antirétroviraux (inhibiteurs nucléosidiques ou non nucléosidiques de la transcriptase inverse, antiprotéases, voir p. 63) et plus récemment à trois classes nouvelles (anti-intégrases, anti-fusion, anti-CCR5). Le développement de ces molécules récentes explique le nombre croissant des diverses combinaisons de traitement antirétroviral. Dans ce secteur en perpétuel changement, le traitement associe trois antirétroviraux. Schématiquement :

a) Chez les patients ayant une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml ou des lymphocytes CD4 inférieurs à $200/\text{mm}^3$, l'association de deux inhibiteurs nucléosidiques et d'un inhibiteur de protéase est l'association la plus puissante et dont l'efficacité a été la mieux évaluée.

b) Il est possible d'associer deux inhibiteurs nucléosidiques et un inhibiteur non nucléosidique ou trois inhibiteurs nucléosidiques. De même, on peut remplacer l'antiprotéase chez les patients chez lesquels on a obtenu un bon contrôle de la réplication virale et une restitution satisfaisante de l'état immunitaire.

c) Les autres classes d'antirétroviraux sont utilisées en cas d'échec ou d'intolérance des précédentes ; de nouvelles combinaisons, les utilisant en première ligne sont à l'étude.

Principaux effets indésirables

1. Directs : Anémie, neuropathie périphérique (inhibiteurs nucléosidiques), lipodystrophie, dyslipidémie, diabète (antiprotéases), hypersensibilité en particulier avec l'abacavir interdisant sa réintroduction, lithiase rénale (indinavir), somnolence, vertiges (éfavirenz), élévation importante des transaminases (inhibiteurs non nucléosidiques, ritonavir).

2. Interactions pharmacocinétiques par induction/inhibition du cytochrome P450 (voir Antiprotéases et Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse).

Attention ! Veiller à ne pas associer deux antiviraux ayant les mêmes effets indésirables.

Prophylaxie des infections opportunistes

Elle est impérative dès lors que le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à $200/\text{mm}^3$ ou inférieur à 15 % des lymphocytes totaux.

1. Pneumocystose : cotrimoxazole, 80/400 mg/j ou 160/800 mg un jour sur deux. En cas d'allergie, association de dapsone 50 mg/j, de pyriméthamine 50 mg et d'acide folinique 25 mg une fois par semaine ou atovaquone 1 500 mg/j, ou aérosols mensuels de pentamidine (300 mg).

2. Toxoplasmose : cotrimoxazole 160/800 mg par jour. En cas d'allergie, association de dapsone 50 mg/j, de pyriméthamine 50 mg et d'acide folinique 25 mg une fois par semaine.

3. Toute infection opportuniste nécessite une prophylaxie secondaire qui ne pourra être levée qu'au minimum six mois après remontée du taux des lymphocytes CD4 au-dessus de $250/\text{mm}^3$.

Tsunami

I. MALADIES INFECTIEUSES AUTOCHTONES

par R. Verdon

ACTINOMYCOSES

Infections bactériennes suppuratives chroniques qui affectent essentiellement la tête et le cou, mais qui peuvent toucher aussi d'autres tissus. Agents pathogènes : bactéries anaérobies à Gram positif, saprophytes de la bouche. *Actinomyces israelii* est le plus fréquent d'entre eux.

Diagnostic

1. Envahissement des tissus mous de la face et du cou, la plupart du temps d'origine dentaire ou sinusienne. La lésion chronique souvent peu douloureuse est caractéristique lorsqu'il existe plusieurs foyers de suppuration qui laissent sourdre des granules jaunes.

2. Possibilité de formes à point de départ gynécologique (parfois favorisées par stérilet ; formes pseudo-tumorales).

Explorations

Mise en évidence du pathogène dans l'examen microscopique ou sur la biopsie.

Traitement

Pénicilline ou amoxicilline par voie IV. Traitement des foyers dentaires ou sinusiens associés.

ANGIOMATOSE BACILLAIRE

Infection vasculaire proliférative qui touche la peau et certains viscères essentiellement chez les patients immunodéprimés. Deux pathogènes sont responsables : *Bartonella quintana* et *Bartonella henselae*. Il faut en rapprocher la verruga du Pérou provoquée par *Bartonella bacilliformis* (voir Bartonelloses, p. 800).

BOTULISME

Intoxication due à la toxine de *Clostridium botulinum* sécrétée par le germe dans certaines conserves artisanales de légumes ou de viande (jambons) ; beaucoup plus rarement, il s'agit d'une production toxinique in vivo (colonisation intestinale du nourrisson, d'une plaie). Incubation de quelques heures à quelques jours. Il existe cinq types : A, B, C, D, E ; le plus fréquent en France est le B, le plus dangereux est le E, surtout observé aux États-Unis. Déclaration obligatoire.

Diagnostic

1. Symptômes digestifs : douleurs abdominales, vomissements, diarrhée.

2. Puis signes oculaires : paralysie de l'accommodation, diplopie, strabisme, ophtalmoplégie complète ; sécheresse des muqueuses (dysphagie).

3. Notion d'ingestion de conserves familiales.

4. Notion de troubles collectifs.

5. Isolement de *C. botulinum* et de la toxine dans les selles et dans l'aliment responsable.

6. Mise en évidence de la toxine dans le sang par inoculation à l'animal (souris).

Principales complications

Fausse route, paralysie descendante touchant les muscles respiratoires et les membres.

Traitement

1. La sérothérapie spécifique, fonction du type de la toxine, est discutée.
2. Prévention des complications : suspension de l'alimentation orale, réhydratation ; en cas d'atteinte respiratoire ou de risques de fausse route : trachéotomie et ventilation endotrachéale éventuelles.
3. Prophylaxie : hygiène des conserves familiales. La toxine étant thermolabile, le risque majeur est lié à la consommation de conserves consommées froides.

BRUCELLOSE

Syn : mélitococcie, fièvre de Malte, fièvre ondulante méditerranéenne. Zoonose transmise accidentellement à l'homme. Maladie cosmopolite de faible mortalité. Il existe plusieurs espèces de brucelles pathogènes pour des animaux différents et pour l'homme, responsables de l'extrême multiplicité des sources de contamination. La fréquence de cette zoonose a été très nettement réduite par les mesures de prévention dans les élevages. Penser à la possibilité de cas d'importation. Maladie à déclaration obligatoire. Maladie parfois professionnelle ; tableau n° 24 du régime général, tableau n° 6 du régime agricole. Maladie à déclaration obligatoire (tableau n° 16).

Diagnostic

1. À la phase aiguë : fièvre ondulante, sueurs abondantes, syndrome algique, parfois splénomégalie, adénopathies superficielles. Notion de contact professionnel (vétérinaire, fermier) ou digestif (consommation de lait ou de fromages crus).
2. Autres aspects cliniques : formes septicémiques avec localisations multiples (orchite, spondylodiscite, sacro-iliite), neurologiques (ménigite, méningo-encéphalite), endocardites ou atteintes hépatiques plus rares. Formes chroniques avec manifestations allergiques d'hypersensibilité à l'antigène mélitococcique.

Explorations

1. Leucopénie avec parfois mononucléose tardive.
2. Isolement de *Brucella* (culture en atmosphère normale et en atmosphère enrichie en CO₂) à partir des hémocultures et aussi du suc de ponction ganglionnaire ou médullaire. Croissance parfois lente in vitro.
3. Sérodiagnostic de Wright : positif si supérieur à 1/80^e.
4. Autres tests sérologiques : immunofluorescence indirecte et ELISA, plus sensibles, intéressants pour différencier les formes aiguës et chroniques.

Traitement

1. Antibiothérapie par doxycycline (200 mg/j) associée à la rifampicine (15 mg/kg/j) pendant 6 semaines (davantage si localisation osseuse, endocarditique). Lorsque la rifampicine n'est pas disponible l'association à un aminoside pendant les 15-21 premiers jours est recommandée. Les symptômes chroniques sans foyer infectieux brucellien identifié ne relèvent pas d'une antibiothérapie et relèvent d'un traitement symptomatique.

2. Prévention : abattage des animaux à sérodiagnostic positif, vaccination du bétail et des professions exposées.

CHARBON

Maladie provoquée par *Bacillus anthracis*, pathogène des animaux sauvages et domestiques éventuellement transmissible à l'homme dans les pays disposant d'une surveillance vétérinaire insuffisante. La contamination est percutanée le plus souvent. Des formes respiratoires ou digestives par inhalation ou ingestion sont possibles. En l'absence de traitement, la mortalité va de 10 à 20 % (formes digestives), jusqu'à 90 % dans les formes respiratoires. Le bacille du charbon fait partie des agents envisagés dans la guerre bactériologique (inhalation). Maladie parfois professionnelle : tableau n° 18 du régime général, tableau n° 4 du régime agricole.

Diagnostic

1. Forme cutanée (pustule maligne) : autour du point de contact, papule puis escarre noirâtre entourée d'un bourrelet œdémateux et induré, recouvert de vésicules. Elle s'étend progressivement accompagnée d'une adénopathie régionale.

2. Forme gastro-intestinale : symptômes associant fièvre, troubles digestifs et douleurs abdominales avec diarrhée sanglante. Un tableau toxique s'installe rapidement.

3. Forme respiratoire : fièvre, dyspnée sans infiltrat pulmonaire, mais avec un élargissement médiastinal et un épanchement pleural.

4. Formes septicémiques et méningo-encéphalitiques.

Explorations

1. Mise en évidence du pathogène bacille à Gram positif dans la sérosité d'une pustule, le sang, les selles, l'expectoration ou le LCR.

2. Tests sérologiques et PCR possibles dans des laboratoires de référence.

Traitement

1. Curatif : fait appel à la doxycycline ou la ciprofloxacine. Le relais par l'amoxicilline est possible après vérification de l'antibiogramme.

2. Préventif : mesures d'hygiène dans le milieu agricole et les élevages d'animaux. Vaccination annuelle du bétail.

3. Lors d'une exposition par inhalation de poudre (bioterrorisme ; plan Biotox), le traitement fait appel aux mêmes antibiotiques pour une durée de 8 semaines.

CHOC EXOTOXINIQUE STAPHYLOCOCCIQUE

Syn : *toxic shock syndrome*. Décrit dans les années 1980 chez des femmes en période menstruelle utilisant des tampons périodiques, il survient plus rarement en présence d'un autre foyer staphylococcique (cutané, osseux, pulmonaire). Il est dû dans la majorité des cas à une souche particulière de staphylocoque appartenant au groupe phagique 1, capable de synthétiser une exotoxine. Mortalité dans 3 à 10 % des cas.

Diagnostic

Fièvre de plus de 39 °C, hypotension artérielle, érythrodermie scarlatiniforme généralisée suivie d'une desquamation palmo-plantaire, vomissements, myalgies, confusion mentale, hyperhémie muqueuse (conjonctives, muqueuse vaginale).

Explorations

Hémocultures négatives, isolement de staphylocoque doré pathogène à partir du foyer initial. Hyperleucocytose, thrombopénie, élévation des transaminases hépatiques et des créatines phosphokinases, hyperbilirubinémie.

Complications

Celles du choc septique (néphropathie tubulo-interstielle aiguë, insuffisance cardio-respiratoire aiguë). Syndrome hémorragique.

Traitement

Traitement symptomatique du choc (voir Choc infectieux, ci-dessous). Suppression du foyer septique initial. Antibiothérapie anti-staphylococcique pendant 10 jours.

CHOC INFECTIEUX

Insuffisance circulatoire aiguë compliquant l'évolution de certains foyers infectieux avec ou sans décharges septicémiques. Germes en cause : le plus souvent entérobactéries, parfois le staphylocoque ; exceptionnellement streptocoque.

Diagnostic

1. Insuffisance circulatoire aiguë survenant chez un sujet fébrile (parfois hypotherme), dans les premiers jours de l'évolution d'un foyer infectieux : signes d'hypoperfusion tissulaire (marbrures, chute de la diurèse, polypnée, obnubilation, confusion) et ne répondant pas au remplissage vasculaire ou nécessitant l'introduction d'amines pressives.

2. Sans autre cause évidente à cet état de choc (cardio-circulatoire, hémorragique ou toxico-allergique).

Explorations

1. Retrouver le foyer initial, parfois iatrogène, nosocomial.
2. Hémocultures. Prélèvements bactériologiques locaux.
3. Électrocardiogramme. Radiographie pulmonaire. Gaz du sang, lactates hémogramme, bilan d'hémostase. Fonction rénale et équilibre hydroélectrolytique.

Complications

Choc irréversible. Insuffisance rénale aiguë par néphropathie tubulo-interstitielle aiguë.

Traitement

1. Remplissage vasculaire (sang, plasma, macromolécules) à débiter rapidement.
2. Surveillance du pouls, de la pression artérielle, de l'auscultation cardiaque et pulmonaire (œdème aigu du poumon), de la diurèse horaire.
3. Adresser le patient en milieu spécialisé : poursuite du remplissage vasculaire sous contrôle hémodynamique, drogues vaso-actives (dopamine, dobutamine) sous contrôle électro-cardioscopique, antibiothérapie large en fonction de la nature de la porte d'entrée, geste éventuel sur le foyer initial, traitement de l'insuffisance rénale aiguë.

COQUELUCHE

Maladie contagieuse et immunisante due au bacille de Bordet-Gengou (*B. pertussis*). Incubation de 8 à 15 jours ; isolement 30 jours après le début des quintes. Maladie redoutable dans la petite enfance. Malgré la vaccination systématique dans l'enfance, des cas chez le nourrisson sont encore observés : la source en est le plus souvent un adulte jeune (parent) ayant perdu son immunité vaccinale. Maladie à déclaration obligatoire.

Diagnostic

1. Toux nocturne émetisante avec apparition de quintes, reprises respiratoires en « chant du coq ».
2. Notion de contagé, absence de coqueluche antérieure.
3. Chez l'adulte, diagnostic à évoquer en cas de toux traînante, même si vaccination antérieure.

Explorations

1. Hémogramme : hyperlymphocytose importante (20 000 à 50 000 leucocytes/mm³ dont 50 à 90 % de lymphocytes), surtout à la 2^e semaine.
2. Recherche du bacille de Bordet-Gengou dans le mucus pharyngé recueilli par sonde nasale, soit par culture, soit par fluorescence directe.
3. La sérologie peut être une aide au diagnostic. La PCR est rarement utilisée.

Complications

Rencontrées surtout chez l'enfant de moins de 2 ans, elles sont actuellement rares grâce à la vaccination anticoquelucheuse qui doit être faite précocement (3 mois) : apnée, broncho-pneumonie, convulsions, encéphalopathie, dénutrition.

Traitement

1. Curatif : l'hospitalisation pour surveillance doit être proposée chez le nourrisson. L'antibiothérapie fait appel à un macrolide pour une durée de 14 jours (le portage est éradiqué après 5 jours de traitement).
2. Préventif : vaccination du nourrisson dès le 2^e mois, rappel entre 11 et 13 ans. Proposer un rappel vaccinal aux adultes travaillant au contact de nourrissons ou enfants, aux couples en projet parental et à l'occasion d'une grossesse, juste après l'accouchement chez la mère, et pendant la grossesse pour le père et les enfants déjà nés.
3. Antibioprophylaxie post-exposition : à débiter dans les 14 jours suivant l'exposition, par macrolide pour une durée de 10 jours.
4. Éviction scolaire (voir p. 744).

DIPHTÉRIE

Toxi-infection due au bacille diphtérique. Maladie à déclaration obligatoire précédant par petites épidémies, devenue exceptionnelle en France, mais présente dans de nombreuses parties du monde, y compris l'Europe de l'Est. Le seul vecteur est l'homme (sujet malade, convalescent ou porteur sain). L'immunité est triple, due aux anticorps maternels d'origine naturelle, acquise au contact de porteurs de germes non toxigènes ou après une diphtérie, acquise enfin par la vaccination.

Diagnostic

1. Angine pseudo-membraneuse associée à une fièvre peu importante, des adénopathies loco-régionales, des signes toxiques. En l'absence

d'autre cause rapidement reconnue (mononucléose infectieuse essentiellement), pratiquer un prélèvement bactériologique, isoler le malade et entreprendre une sérothérapie spécifique à doses suffisantes.

2. La laryngite diphtérique, ou *croup*, est actuellement exceptionnel : dysphonie avec toux et voix rauque, puis toux rauque et voix éteinte et à une phase plus tardive, dyspnée laryngée d'abord paroxystique puis asphyxiant.

Explorations

Prélèvement de gorge ensemencé sur sérum de bœuf coagulé. Le délai nécessaire à la confirmation bactériologique (18 heures) impose de ne pas l'attendre pour commencer la sérothérapie.

Principales complications

1. *Précoces* : diphtérie maligne, souvent secondaire à une angine pseudo-membraneuse négligée : redouter la survenue de complications cardiaques (myocardite) se révélant soit par des signes d'insuffisance cardiaque, soit par des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire (bloc auriculo-ventriculaire) exposant à la mort subite ; neuropathie périphérique : paralysie vélopalatine (nasonnement, reflux des aliments par le nez), paralysie pharyngée pouvant être mortelle par des troubles de la déglutition, paralysie oculaire touchant essentiellement l'accommodation. L'apparition de paralysie ou de troubles cardiaques nécessite la surveillance du malade en milieu spécialisé.

2. *Tardives* : neuropathies périphériques à début progressif marquée par l'importance des signes sensitifs d'évolution parfois ascendante, réalisant une paraplégie ou une quadriplégie flasque sensitivo-motrice avec risque d'atteinte respiratoire.

Traitement

1. Curatif : sérothérapie administrée par voie IM (voir tableau 58, p. 202), entreprise sans attendre les résultats du prélèvement de gorge. Antibiothérapie systématique par la pénicilline, 2 à 5 000 000 UI/j ou l'érythromycine, 2 g/j. Repos absolu. En cas de croup, utiliser une atmosphère humide et chaude, des sédatifs, la corticothérapie. En cas de gêne respiratoire, intubation ou trachéotomie.

2. Mesures préventives : isolement du malade jusqu'à stérilisation du prélèvement de gorge (2 prélèvements négatifs à 8 jours d'intervalle). Dépistage et traitement des porteurs de germes dans l'entourage. Antibiothérapie préventive des sujets au contact du malade. Prophylaxie générale basée sur la vaccination (voir p. 353). Éviction scolaire (voir p. 744).

EHRlichioSES

Infections animales (chien) et humaines dues à des micro-organismes (*Ehrlichia canis*, *E. sennetsu*, *E. chaffeensis*, *E. phagocytophila*) proches des rickettsies. Contamination humaine le plus souvent par piqûre de tique. Asie du sud-est et États-Unis principalement ; quelques cas rapportés en Europe.

Diagnostic

Lésion provoquée par la piqûre de tique, suivie en une dizaine de jours par fièvre, céphalées.

Explorations

Lymphopénie, thrombopénie, cytolysé hépatique, découverte d'anticorps spécifiques par immunofluorescence indirecte, mise en évidence directe du germe dans les leucocytes sanguins (aspect de morula). PCR. Sérologie (ELISA).

Traitement

Doxycycline 200 mg/j, à poursuivre 3 jours après l'apyrexie. Lutte contre les tiques animales.

ENCÉPHALITES À VIRUS LENTS

Ensemble d'affections regroupant :

1. La *panencéphalite sclérosante subaiguë* liée au virus de la rougeole.
2. La *leucoencéphalite multifocale progressive*, liée aux virus du groupe Papova observée au cours des déficits immunitaires, notamment du SIDA.
3. Les manifestations neurologiques centrales dues au VIH (voir p. 755).
4. Les *paraparésies spastiques tropicales* dues au HTLV-1.
5. Le *kuru*, dégénérescence spino-cérébelleuse observée chez certaines tribus cannibales australiennes, maladie proche de certaines encéphalites animales (scrapie) et dont les lésions sont voisines de celles observées au cours de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (voir p. 1179). L'agent responsable du kuru peut être considéré comme un virus non conventionnel (prion).

ÉRYSIPELE

Dermo-hypodermite due à *Streptococcus pyogenes* (bêta-hémolytique du groupe A). Incubation de 3 à 7 jours. Ne confère pas l'immunité. Récidives fréquentes.

Diagnostic

1. Syndrome général intense.
2. Placard cutané : dans la localisation faciale classique mais devenue la moins fréquente, débute souvent autour d'un orifice naturel ou d'une plaie, puis s'étend excentriquement avec un bourrelet périphérique, qui manque dans les localisations aux membres. L'érysipèle de jambe réalise un placard rouge plus ou moins rapidement extensif, associé à une lymphangite et une adénopathie satellite. Il est dû au streptocoque ou au staphylocoque ou correspond à une infection mixte.

Explorations

1. Hyperleucocytose avec polynucléose.
2. Rarement, positivité d'une hémoculture au streptocoque. Isolement du streptocoque sur l'élément cutané.

Principales complications

1. Complications rénales (glomérulonéphrite).
2. Récidives fréquentes devant faire rechercher un foyer streptococcique latent (dentaire, ORL) en cas de localisation faciale, ou une autre porte d'entrée (intertrigo aux membres inférieurs).
3. Les récurrences au membre inférieur exposent à un lymphoedème chronique.

Traitement

1. Antibiothérapie par pénicilline G (5 à 10 millions UI/j) pendant 6 à 10 jours ou pristinamycine (1,5 à 2,5 g/j) en cas d'allergie.

2. En cas d'érysipèle récidivant : antibiothérapie. Traitement du foyer streptococcique éventuellement découvert. Une antibiothérapie prophylactique est discutée lors de récurrences fréquentes et invalidantes.

EXANTHÈME SUBIT

Syn : 6^e maladie, roséole infantile. Maladie très fréquente due à l'herpès virus 6.

Diagnostic

Syndrome infectieux durant 48 heures, cessant brutalement et laissant place à une éruption maculo-papuleuse d'évolution bénigne.

Complications

Convulsions, complications neurologiques (détection par PCR sur le LCR) et hépatiques chez les sujets en état d'immunodépression.

Traitement

Aucun.

FIÈVRES ÉRUPTIVES

Voir Rougeole, Rubéole, Toxoplasmose, Scarlatine, Rouget, Érysipèle, Érythème noueux (dans Diagnostic des nodules cutanés), Érythème polymorphe, Exanthème subit, Varicelle, Variole, Zona.

Diagnostic

Basé sur le contexte infectieux, médicamenteux, et l'aspect de l'éruption :

1. Scarlatiniforme : scarlatine, éruptions médicamenteuses (antibiotiques, sulfamides), rubéole, certains états septicémiques.
2. Morbilliforme : rougeole, rubéole, mononucléose infectieuse, nombreuses viroses (à virus ECHO, virus Coxsackie, adénovirus) de même que certains médicaments (antibiotiques).
3. Vésiculo-pustuleuses, dominées par la varicelle, la variole.
4. Bulleuses, habituellement d'origine toxique.

FIÈVRE TYPHOÏDE ET FIÈVRES PARATYPHOÏDES

Causées respectivement par *Salmonella enterica* typhi ou paratyphi A, B et C. Contage hydrique ou alimentaire. Maladie strictement humaine à déclaration obligatoire. Enquête épidémiologique systématique. La durée d'incubation est de 10 à 15 jours. La distinction classique en plusieurs septénaires est devenue caduque.

Diagnostic

1. Fièvre d'apparition progressive avec dissociation du pouls, céphalées, insomnie.
2. Fosse iliaque droite gargouillante, plus rarement splénomégalie.
3. Plus tardivement, tymphos traduisant l'encéphalopathie toxique.
4. Parfois, apparition de taches rosées et d'une angine de Duguet.

Principales complications

1. Avant le traitement ou dans les premières heures : troubles majeurs de conscience, collapsus, encéphalite, myocardite.
2. Plus tardivement : complications intestinales de type perforation ou hémorragie digestive.

3. Après l'arrêt du traitement, la persistance d'un sérodiagnostic très positif doit faire évoquer un foyer biliaire ou osseux.

4. Rechutes 15 jours à 1 mois après l'arrêt du traitement dans 6 à 15 % des cas.

Explorations

1. Hémogramme : absence d'hyperleucocytose.

2. Hémocultures : toujours positives pendant les 10 à 12 premiers jours, en l'absence d'antibiothérapie intempestive, constituent le meilleur moyen diagnostique.

3. La coproculture a un intérêt épidémiologique et permet de vérifier la guérison.

4. Le sérodiagnostic de Widal positif vers le 12^e jour, d'abord par un titre anti-O (au moins 1/200^e), puis par l'apparition des anticorps H, l'agglutination O et H devant être cohérente.

Traitement

1. *Curatif* : lorsque la souche est connue sensible (épidémiologie locale ou antibiogramme de confirmation), les traitements par ampicilline, chloramphénicol ou cotrimoxazole ont l'intérêt d'être peu onéreux et efficaces. Des traitements plus courts sont possibles : ceftriaxone IV (4 g/j pendant 5 jours), fluoroquinolones orales ou injectables à leur posologie usuelle pendant 5 à 10 jours (résistances décrites aux fluoroquinolones en Asie du Sud-Est). Dans tous les cas, une surveillance doit être mise en place afin de ne pas méconnaître une complication (hémorragie digestive ou perforation). En cas de *rechute*, il faut reprendre l'antibiothérapie, chercher un foyer biliaire. Les *formes graves* (myocardite, encéphalite) imposent le recours à une brève corticothérapie associée à l'antibiothérapie. Mesures adjuvantes : repos au lit, régime sans résidu d'apport calorique suffisant.

2. Critères de guérison : disparition des signes cliniques, négativation de deux coprocultures négatives à 8 jours d'intervalle.

3. Prophylaxie : maladie à déclaration obligatoire (voir p. 743) et mesures d'hygiène, dépistage et traitement des porteurs sains, hygiène des eaux potables et des aliments, vaccination, éviction scolaire.

GANGRÈNE GAZEUSE

Toxi-infection due à des germes anaérobies (clostridies, streptocoques anaérobies) d'origine tellurique ou endogène (tube digestif, voies génitales) souvent associée à des bacilles Gram négatif. Succède à une plaie, une intervention septique (paroi abdominale, périnée, localisation viscérale plus rare). Gravité extrême.

Diagnostic

Douleur locale vive, aspect rouge violacé. Crépitation gazeuse plus tardive. État de choc avec oligo-anurie.

Explorations

Mise en évidence des clostridies dans la sérosité (examen direct, culture). Hémocultures.

Traitement

1. Prise en charge du sepsis grave ou du choc :

a) antibiothérapie couvrant les anaérobies et la flore associée en fonction des localisations : dans les localisations abdomino-périnéale, pipéraciline-tazobactam, imipénem ou association céphalosporine de 3^e génération et imidazolé ; dans les localisations pleuro-pulmonaires ou cervico-faciales, pénicilline et imidazolé ou amoxicilline-acide clavulanique ;

b) débridement chirurgical en urgence ;

c) oxygénothérapie hyperbare à discuter, mais ne devant pas retarder le reste de la prise en charge et notamment la chirurgie.

2. Prévention : pénicilline G ou V ou association comportant du métronidazole ou amoxicilline-acide clavulanique, selon le type d'intervention ou de situation clinique : plaie souillée, suites d'intervention septique même banale, brûlure.

GRIPPE

Infection respiratoire hivernale à *Myxovirus influenzae* A, B. Des modifications antigéniques (dérive antigénique) expliquent les épidémies annuelles malgré une immunité acquise lors d'expositions antérieures. Les virus A sont responsables de grandes pandémies consécutives à des cassures antigéniques (parfois par remaniements avec virus animaux) entraînant une morbidité et une mortalité augmentées. Maladie humaine. Contage direct, aérien. Incubation de 2 à 3 jours. Les inhibiteurs de neuraminidase (oséltamivir et le zanamivir) ont un intérêt discutable en raison de leur faible impact sur la mortalité et de l'expansion rapide de souches résistantes.

Diagnostic

Syndrome infectieux souvent intense et brutal. Céphalées, arthralgies, myalgies. Jetage nasal, toux spasmodique, conjonctivite. Notion épidémique.

Complications

Manifestations digestives sévères (diarrhée). Pneumopathie grippale asphyxiante. Surinfections ORL ou pulmonaires. Décompensation d'une tare respiratoire ou cardiaque.

Exploration

Détection du virus en immunofluorescence, PCR ou culture dans les sécrétions respiratoires.

Traitement

1. Repos au lit. Antalgiques, antipyrétiques. Antibiothérapie des surinfections. Les antiviraux (zanamivir, oséltamivir) diminuent l'intensité des symptômes s'ils sont utilisés dans les 48 premières heures.

2. La prévention repose principalement sur la vaccination annuelle adaptée aux souches circulantes des plus de 65 ans, ou porteurs d'une bronchopneumopathie chronique, d'une cardiopathie, d'un diabète. L'utilisation préventive des antiviraux est possible en post-exposition, voire en continu sur la période hivernale dans des collectivités à risque.

INFECTIONS À *BACTEROIDES FRAGILIS*

Germe anaérobie présent dans la flore colique normale. Croissance lente en culture. Responsable d'infections graves.

Diagnostic

Abcès intra-abdominaux (après chirurgie digestive), pelviens (en particulier après avortement septique), infections cutanées (cellulite extensive à point de départ périnéal ou abdominal).

Explorations

Hémocultures souvent positives.

Traitement

Résistance à de nombreux antibiotiques (en particulier à la plupart des bêta-lactamines), nécessité d'un traitement précoce (métronidazole, bêta-lactamines associées à un inhibiteur des bêta-lactamases).

INFECTIONS À *CAMPYLOBACTER*

Contamination humaine par contact direct avec les animaux ou par l'intermédiaire de l'eau ou des produits alimentaires. *Campylobacter fetus* et *C. jejuni*, espèces pathogènes le plus souvent rencontrées chez l'homme, engendrent deux tableaux cliniques distincts. À noter que *C. jejuni* est associé au syndrome de Guillain-Barré.

Diagnostic

1. Infection à *C. jejuni*, survient chez un sujet antérieurement sain : gastro-entérite d'évolution favorable en quelques jours, parfois plus sévère (diarrhée sanglante, fièvre élevée). Rarement : avortement, méningite, endocardite.

2. Infection à *C. fetus* : terrain fragile (cirrhotique, immunodéprimé), pronostic plus sévère. Septicémie d'allure subaiguë, diarrhée inconstante. Endocardite, arthrite, méningo-encéphalite, avortement.

Exploration

Isolement du germe à l'hémoculture (*C. fetus*) ou dans la coproculture.

Traitement

Diarrhée à *C. jejuni* : antibiothérapie orale par macrolide (azithromycine), cycline ou fluoroquinolone.

Septicémie à *C. fetus* : association d'aminoside, et de bêta-lactamine ; fluoroquinolone.

INFECTIONS À *CHLAMYDIA*

Maladies animales et humaines dues à des agents parasites endocellulaires obligatoires. Les infections à *Chlamydia* comportent :

1. Les chlamydioses à transmission directe : a) oculaires (trachome) ; b) urogénitales (urétrite, cervicites), syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (arthrites réactionnelles), lymphogranulomatose vénérienne.

2. Les chlamydioses à transmission indirecte : pneumonies communautaires dues à *Chlamydia psittaci* (ornithose et psittacose) et *Chlamydia pneumoniae*.

Se reporter à chacune de ces affections.

Traitement

Les *Chlamydiae* sont sensibles aux macrolides, cyclines et fluoroquinolones.

INFECTIONS À COXIELLA

Coxiella burnetii est un micro-organisme intracellulaire obligatoire autrefois classé parmi les rickettsies, chez les animaux d'élevage. Anthroponose de l'homme au contact directe ou indirect (inhalation) de produits d'animaux d'élevage.

Diagnostic

1. Infections aiguës surtout respiratoires (fièvre Q) : pneumopathie aiguë parfois associée à un rash cutané ; autres formes cliniques possibles : méningite, encéphalite.

2. Manifestations chroniques dominées par des localisations osseuses et surtout l'endocardite.

Explorations

Sérologie : mise en évidence d'anticorps de phase I ou II permettant de classer l'infection comme aiguë ou chronique. Les techniques d'isolement relèvent de laboratoires spécialisés.

Traitement

C. burnetii est sensible à la rifampicine, aux cyclines et aux quinolones. Pour les formes chroniques l'association (endocardite surtout) de doxycycline et de chloroquine permet d'envisager la réduction de la durée des traitements.

INFECTIONS À CYTOMÉGALOVIRUS

Syn : maladie des inclusions cytomégaliqes. Virus à ADN du groupe Herpès.

Infection patente ou latente ; possibilités de résurgence selon l'état immuno-
logique de l'hôte (Voir Infections opportunistes, p. 749 et Pneumopathies à cyto-
mégalo-virus, p. 511). Transmission materno-fœtale, salivaire, sexuelle ou sanguine,
avec deux pics épidémiologiques de transmission dans la petite enfance et chez
l'adulte jeune.

Diagnostic

1. Chez le nouveau-né : succède à une infection maternelle plus ou moins latente. Ictère, anémie hémolytique, thrombopénie, pneumonie, méningo-encéphalite souvent fatale ; possibilité de malformations oculaires ou cérébrales.

2. Chez l'adulte immunocompétent, seules les primo-infections, le plus souvent inapparentes, peuvent être symptomatiques : hépatite cytolitique, fièvre isolée, poly-adénopathie. Syndrome mononucléosique avec réaction de Paul-Bunnell négative.

3. Chez le greffé ou les sujets porteurs d'une maladie maligne : formes localisées au greffon ou disséminées, ou pneumopathies chez le greffé de moelle osseuse.

4. Au cours du SIDA : rétinite, encéphalite, colite, autres localisations digestives, pancréatite, hépatite ; survenant à un stade tardif de l'immuno-dépression (taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100 /mm³).

Explorations

1. Chez l'immunocompétent : détection d'IgM anti-CMV isolée ; en cas d'IgG déjà présentes, le diagnostic de primo-infection peut être établi par un test d'avidité des IgG ou une mesure de la charge virale sanguine.

2. Mise en évidence du génome viral par PCR dans certains liquides (LCR).

Traitement

Le ganciclovir et le foscarnet sont utilisés dans les formes sévères des immunodéprimés. Des traitements préemptifs (sur la base d'une élévation de la charge virale mais sans manifestation clinique) sont proposés dans certaines populations d'immunodéprimés (greffés) et au cours de traitements induisant un risque important d'immunosuppression (alemtuzumab). Des prophylaxies primaires ou secondaires faisant appel au valganciclovir (prodrogue orale du ganciclovir) sont proposés chez le greffé.

INFECTIONS À FUSO-SPIRILLES

Infections dues à l'association symbiotique de bacilles fusiformes et de spirilles (*Borrelia*).

Diagnostic

1. Angine de Vincent : d'évolution subaiguë vers l'ulcération grisâtre avec adénopathie satellite.
2. Stomatite ulcéreuse.
3. Infections broncho-pulmonaires, avec syndrome angine-infarctus pulmonaire (syndrome de Lemierre).

Explorations

Mise en évidence de l'association fuso-spirillaire sur les examens bactériologiques directs.

Traitement

Pénicilline, 3 à 6 000 000 UI/j pendant 1 semaine ou métronidazole, 1 à 2 g/j.

INFECTIONS À *HELICOBACTER PYLORI*

Helicobacter pylori, p. 562, autrefois appelé *Campylobacter pylori*, a été récemment impliqué dans la physiopathologie de l'ulcère gastro-duodénal et de certaines gastrites. Il s'avère sensible in vivo à certains sels de bismuth. Associer amoxicilline, métronidazole ou macrolide pour réduire le risque de résistance (voir aussi p. 562).

INFECTION À *HERPES SIMPLEX HOMINIS*

Maladie virale souvent récidivante, à tropisme dermique ou nerveux. Le virus Herpes simplex de type 1 (HSV-1) a un tropisme bucco-facial et une transmission salivaire, alors que HSV-2 a un tropisme génito-périnéal et une transmission sexuelle.

Diagnostic

1. Primo-infection : gingivo-stomatite érosive et douloureuse (HSV-1) (voir Stomatite herpétique, p. 1520) ou infection vulvo-vaginale (HSV-2).
2. Herpès récidivant : bouquet de vésicules sur base rouge se desséchant en 4 à 5 jours, péri-orificiel ; parfois génital (vénérien) (voir p. 1059).
3. Herpès cutanéomuqueux extensif en cas d'immunodépression.

4. Herpès oculaire : kératite dendritique ou disciforme pouvant évoluer vers l'opacité cornéenne (voir p. 1497).

5. Méningo-encéphalite herpétique : méningo-encéphalite avec atteinte temporale prédominante, généralement par réactivation d'une infection latente.

6. Herpès du nouveau-né : septicémie souvent mortelle (voir Herpès génital et grossesse, p. 1401 et Ictère du nouveau-né, p. 1431).

Explorations

1. Dégénérescence ballonnisante des cellules en anatomopathologie.

2. Sérologie rarement utilisée n'ayant d'intérêt que dans les primo-infections par la démonstration d'une séroconversion. Mise en évidence du génome viral par PCR.

Traitement

1. Herpès oculaire : collyre antibiotique, collyre d'aciclovir, mydriatiques en association ; aciclovir par voie IV en cas d'atteinte profonde.

2. Encéphalite herpétique : aciclovir par voie IV, 10 mg/kg 3 fois par jour, à débiter en urgence au moindre doute.

3. Herpès extensif de l'immunodéprimé : aciclovir par voie IV, 10 mg/kg 3 fois par jour.

4. Herpès génital : valaciclovir en cas de primo-infection et lors des récurrences ; à discuter également en prévention en cas d'herpès génital récidivant fréquent.

5. Prévention de l'herpès néonatal : césarienne en cas d'herpès génital évolutif de la mère.

INFECTIONS À MYCOPLASMES

Bactéries intracellulaires : *Mycoplasma pneumoniae* est responsable de pneumonies communautaires souvent épidémiques, *M. genitalium* et *M. hominis* sont responsables d'infections sexuellement transmissibles.

Diagnostic

Pneumopathie communautaire, bronchite aiguë, parfois accompagnées de manifestations extra-respiratoires (arthralgies, anémie hémolytique avec agglutinine froide, atteinte de système nerveux central), urétrite.

Explorations

1. Sérologie peu utile ; détection par PCR sur sécrétions.

2. Présence d'agglutinines froides de titre peu élevé ($< 1/64^e$).

Traitement

Cyclines, macrolides ou fluoroquinolones.

INFECTIONS À PAPILLOMAVIRUS

Virus à ADN, de petite taille, de la famille des *Papovaviridae* dont une cinquantaine de types sont identifiés à ce jour. Leur rôle dans certaines tumeurs bénignes ou malignes de la peau et des muqueuses est aujourd'hui mieux précisé. Les papillomavirus humains ont un tropisme pour les kératinocytes des épithéliums malpighiens kératinisés ou non. La transmission sexuelle de ces virus n'est pas seule en cause dans leur épidémiologie.

Diagnostic

1. Lésions bénignes : verrues, condylomes (voir p. 1335), papillomes.
2. Certains types sont responsables de lésions cancéreuses ou précancéreuses cutanées, vaginales, péniennes, anales et du col utérin (carcinomes in situ et invasifs).

Traitement

Dépistage et traitement local précoce de ces lésions, avec examen des partenaires sexuels.

Vaccination possible avant les premiers rapports sexuels.

INFECTION À PAPOVAVIRUS

Petits virus non enveloppés à ADN. Deux sous-familles sont identifiées :

1. Les papillomavirus sont responsables de lésions cutanéomuqueuses pouvant être à l'origine pour certains types du cancer cervical (voir Infection à papillomavirus).
2. Les polyomavirus comprennent les virus JC et virus BK, qui sont impliqués dans la leucoencéphalite multifocale progressive (voir Encéphalites, p. 1179) et les complications de transplantation rénale (néphropathie, cystite hémorragique).

INFECTIONS HUMAINES À RÉTROVIRUS

L'infection à VIH (dénommée initialement HTLV-III) ne représente pas la seule infection rétrovirale humaine. Les principaux rétrovirus responsables de maladies humaines sont les suivants :

1. *Oncovirus* : a) HTLV-1 (*Human T-cell lymphocytotropic virus type I*) est particulièrement prévalent au Japon et dans les Caraïbes. Sa transmission s'effectue comme celle du VIH-1. Il est responsable de certaines leucémies (voir tableau 144, p. 722) et d'affections neurologiques (paraparésie spastique, myélopathies) ; b) HTLV-2, d'épidémiologie inconnue a été mis en cause dans certaines leucémies (tricholeucocytes), mais sa responsabilité n'est pas confirmée.
2. *Lentivirus* : il s'agit des virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et 2) (voir SIDA).

INFECTIONS À SHIGELLA

Les shigelles sont des bactéries à Gram négatif, non mobiles. Quatre espèces principales peuvent toucher l'homme : *Shigella dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* et *S. sonnei*.

Diagnostic

Dysenterie liée à l'absorption d'aliments contaminés ou d'eau souillée. La manifestation clinique essentielle est le début brutal avec fièvre, frissons, douleurs abdominales et diarrhées sanglantes.

Explorations

Mise en évidence du pathogène dans les selles ou dans les hémocultures.

Traitement

Fluoroquinolone, risque de multirésistance, en particulier dans les pays en développement. Réhydratation.

INFECTIONS À VIBRIONS

Il existe quatre groupes majeurs de vibrions susceptibles de provoquer une infection humaine : *Vibrio cholerae* (dont le biotype El Tor), responsable du choléra (voir p. 801), *V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus* et *V. alginolyticus*. Ces bactéries sont très répandues dans l'eau à travers le monde, plus spécialement dans les régions tropicales et subtropicales.

Diagnostic

Diarrhée aiguë après ingestion de coquillages consommés crus. Septicémies chez des patients immunodéprimés. Cellulites extensives après blessure au contact de produits animaux contaminés ou après exposition à eau de mer (surtout pays tropicaux).

Exploration

Isolément de la bactérie sur milieux ordinaires (selles, sang, prélèvements cutanés).

Traitement

Tétracycline, chloramphénicol, fluoroquinolones et céphalosporines sont efficaces. Drain ou excision de certaines lésions cutanées.

INFECTION À VIRUS EPSTEIN-BARR

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) appartient à la famille des virus herpès (voir ci-dessous).

Diagnostic

1. L'infection est inapparente dans la majorité des cas.
2. La primo-infection chez adolescents peut s'exprimer sous la forme d'une mononucléose infectieuse (voir p. 780).
3. Chez les patients immunodéprimés, le virus EBV peut donner des manifestations sévères lors de la primo-infection ou lors d'épisodes récurrents.
4. Chez les jeunes enfants l'EBV peut être à l'origine d'un lymphome de Burkitt (voir p. 719) ou dans certains pays, chez des patients plus âgés de sexe masculin, du carcinome naso-pharyngé.
5. Chez le patient immunodéprimé, l'EBV peut être à l'origine d'une prolifération lymphocytaire polyclonale B.
6. Au cours de l'infection par le VIH il peut être responsable de la leucoplasie chevelue de la langue (voir p. 1527).

INFECTIONS DUES AUX VIRUS HERPÈS

Les virus herpès représentent une large famille de virus à ADN. Huit virus sont actuellement identifiés :

1. L'herpès simplex de type I est particulièrement répandu et responsable d'infections le plus souvent inapparentes ou de primo-infection avec stomatite majeure (voir Stomatite herpétique, p. 1520) ou encore d'encéphalite (voir p. 1179).
2. L'herpès simplex de type II est responsable d'infections génitales sexuellement transmissibles (voir Herpès génital, p. 1059).
3. L'herpès de type III est représenté par le virus Varicelle-Zona (voir p. 796).
4. Le type IV est le virus Epstein-Barr (voir ci-dessus).
5. Le type V est le cytomégalovirus (voir p. 771).
6. Le type VI est responsable de l'exanthème subit (voir p. 767).
7. Le type VII reste un virus orphelin.

8. Le type VIII est mis en cause dans le développement du sarcome de Kaposi chez le patient infecté par le VIH.

INFECTIONS À *YERSINIA ENTEROCOLITICA*

Zoonoses touchant de nombreuses espèces animales. Contage humain le plus souvent indirect (digestif par le lait).

Diagnostic

Septicémie (parfois favorisée par une hémochromatose). Adénite mésentérique (formes pseudo-appendiculaires, ou simulant une invagination intestinale). Gastro-entérite.

Explorations

Culture du germe à partir du sang ou des prélèvements ganglionnaires ; isolement difficile à partir de la coproculture. Sérologie.

Traitement

Antibiothérapie des formes septicémiques : gentamicine, céphalosporine de 3^e génération ou fluoroquinolone.

INFECTIONS À *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS*

Syn : infection à bacille de Malassez et Vignal. Maladies animales et humaines. Contamination digestive, plus rarement cutanée.

Diagnostic

Adénite mésentérique aiguë : tableau pseudo-appendiculaire. Érythème noueux. Septicémies rares.

Explorations

Hémoculture ; culture des ganglions. Inoculation à l'animal. Sérologie.

Traitement

Antibiothérapie des formes septicémiques : céphalosporine de 3^e génération, fluoroquinolone.

LEPTOSPIROSES

Syn : spirochétoses. Anthroponozoonoses. Agents pathogènes : nombreux types de leptospires (*L. ictero-hémorragiae* le plus fréquent, *L. grippo typhosa*, *pomona*, *canicola*, *ballum*, *bataviae*). La spécificité du réservoir animal (rongeurs, porcins, canidés) n'est pas rigoureuse. Formes graves dans 10 % des cas. Transmission à l'homme par morsure ou plaie cutanéomuqueuse souillée. Incubation de 4 à 10 jours. Survenue saisonnière, en été et automne, ou toute l'année dans les pays chauds. La pratique de sports et loisirs nautiques (canoë-kayak, rafting) peut y exposer. Maladies parfois professionnelles : tableaux n° 19 (régime général), 5 et 5 bis (régime agricole).

Diagnostic

1. Syndrome infectieux brutal, myalgies, injection conjonctivale. Atteinte hépatique fréquente, avec ictère inconstant. Insuffisance rénale en grande partie fonctionnelle. Syndrome méningé souvent discret. Syndrome hémorragique rare (ces éléments sont souvent associés).

2. Notion de contact avec eaux ou environnement potentiellement contaminé par urines de rongeurs.

Complications

Formes graves avec hémorragies, anurie. Neuropathies périphériques. Iridocyclite, névrite optique.

Explorations

1. Mise en évidence du leptospire difficile, rarement effectuée (sang, urines, LCR). PCR en développement.
2. Sérodiagnostic de Martin et Pettit se positivant vers le 8^e jour, titre très élevé à partir du 15^e jour (nécessité de deux prélèvements espacés) permettant l'identification du type en cause (voir p. 1559).

Traitement

1. Pénicilline, 5 à 10 000 000 UI/j.
2. Traitement symptomatique (correction hydroélectrolytique, épuration extrarénale en cas d'anurie, corrections des désordres de l'hémostase).
3. Prévention : hygiène collective, dératisation. Vaccination humaine des professions exposées.

LISTÉRIOSE

Agent pathogène : *Listeria monocytogenes*, très répandu dans le monde animal, transmis à l'homme directement (voie cutanéomuqueuse), ou indirectement (voie digestive ou respiratoire). Rôle favorisant de maladies sous-jacentes (cirrhose, hémopathie, diabète) ou de la grossesse.

Diagnostic

1. Chez la femme enceinte : état fébrile pseudo-grippal, symptômes urinaires ou digestifs, mais l'infection est souvent latente, avec risque d'avortement, d'accouchement prématuré, de listériose néonatale.
2. Chez le nouveau-né : septicémie néonatale gravissime (granulomatosis infantiseptica), méningite néonatale avec risque de séquelles.
3. Chez l'adulte : méningite lymphocytaire avec hypoglycorrhachie inconstante, fréquence des signes neurologiques de localisation (rhombencéphalite). Septicémie avec localisations pleuro-pulmonaires. Conjonctivite purulente, adénopathies cervicales.

Explorations

Identification du germe (petit bacille Gram positif) souvent difficile (hémoculture, LCR, sécrétions vaginales), PCR.

Traitement

1. Septicémie néonatale, méningite : amoxicilline (150 à 200 mg/kg/j) et gentamicine (3 mg/kg/j). En cas d'allergie à la pénicilline : cotrimoxazole.
2. Femme enceinte : traiter un épisode fébrile inexpliqué par l'ampicilline (100 mg/kg/j pendant 10 jours).
3. Prévention : surveillance animale. Hygiène alimentaire. Surveillance des femmes enceintes.

**LYMPHOGRANULOMATOSE BÉNIGNE
D'INOCULATION**

Syn : maladie des griffes de chat. Transmission par griffade de chat ou piqûre végétale. Agent pathogène : *Bartonella henselae*.

Diagnostic

1. Adénite d'évolution subaiguë dans le territoire inoculé ; suppuration et fistulisation secondaire.

2. Signes généraux discrets.
3. Notion d'inoculation, laissant parfois un nodule ou une papule.

Explorations

1. Ponction : culture stérile sur milieu ordinaire, absence de Bacille de Koch.
2. PCR.
3. Sérologie : permet parfois un diagnostic précoce avant le stade de suppuration.

Traitement

Antibiothérapie peu efficace (essayer azithromycine, cyclines, fluoroquinolones).

Ponction ganglionnaire au stade de suppuration ou ablation chirurgicale.

LYMPHOGRANULOMATOSE VÉNÉRIENNE

Syn : maladie de Nicolas-Favre. Infection vénérienne (hétéro- et homosexuelle) due à *Chlamydia trachomatis* du groupe L1/L3. Incubation de 2 à 6 jours.

Diagnostic

1. Chancre initial la plupart du temps méconnu. Adénopathies inguinales évoluant vers la fistulisation avec suppuration subaiguë.
2. Syndrome infectieux modéré avec arthralgies, éruption.
3. Manifestations tardives : rétrécissement rectal régulier, esthionème vulvaire.

Explorations

1. Pus stérile sur milieux usuels.
2. Présence d'inclusions intracytoplasmiques de *Chlamydia* au Giemsa et la culture sur cellules.
3. PCR.

Traitement

Doxycycline, 2 g/j pendant 2 à 3 semaines. Rechercher et traiter les contaminateurs et les contaminés.

MALADIE DE LYME

Borréliose (*Borrelia burgdorferi*, avec sous-espèces : *B. burgdorferi* stricto sensu, *B. garinii*, *B. afzelii*) transmise par la piqûre d'une tique dans les zones tempérées et boisées (présence cervidés). Prédominance estivale.

Diagnostic

Incubation de 3 à 30 jours. Évolution en trois phases :

1. Érythème chronique migrant, pathognomonique de la *phase primaire* de la maladie de Lyme : 3 à 30 jours après la piqûre, lésion érythémateuse annulaire d'extension à bordure unique inflammatoire de 1 à 2 cm. Au fur et à mesure de l'extension, le centre se normalise. La trace de la piqûre au centre est visible seulement dans les premiers jours. Adénopathie satellite inconstante. Durée : quelques semaines, risque accru de complications secondaires et tardives si la phase initiale est sévère.

2. Quelques semaines ou mois plus tard, *phase secondaire* :

- a) manifestations mineures : céphalées, asthénie, polyalgies ;

b) manifestations majeures : cardiaques (bloc auriculo-ventriculaire, myopéricardite) guérissant sans séquelles, neurologiques (méningite, paralysie faciale périphérique, polyradiculonévrite atypique avec pléiocytose du LCR, myélite). La régression est habituelle. Arthrites des grosses articulations, peu inflammatoires, d'évolution subaiguë (voir Arthrite de Lyme, p. 1103).

3. *Phase tertiaire* : encéphalopathie chronique, polyarthralgies dont l'étiologie borélienne reste discutée. Lymphocytome cutané bénin et acrodermatite atrophiante de Pick-Herxheimer, régressives sous antibiothérapie.

Explorations

1. Isolement du spirochète (peau, sang, LCR) très difficile.

2. À la phase primaire, la sérologie non contributive (positive dans 50 % des cas), le diagnostic reposant sur le caractère pathognomonique de l'érythème chronique migrant.

3. Sérologie pour les manifestations des stades secondaires et tertiaires. Dans les manifestations neurologiques, la sérologie peut être positive dans le LCR et négative dans le sang.

Traitement

1. Phase primaire : amoxicilline (3 g/j) ou doxycycline (200 mg/j) pendant 14 jours, qui permet d'éviter le développement des phases ultérieures.

2. Phases secondaires et tertiaires : ceftriaxone IV 2 g/j dans les manifestations neurologiques et cardiaques ; l'amoxicilline 3 g/j peut être utilisée dans les paralysies faciales périphériques isolées ; doxycycline 200 mg/j en cas d'allergie aux bêta-lactamines.

3. Prévention : vêtements longs en cas d'activité à risque (randonnées...), ablation des tiques après exposition (pinces tire-tiques en pharmacie, veiller à ne pas laisser le rostre de la tique dans la peau) ; un traitement post-exposition par amoxicilline est souhaitable chez la femme enceinte.

MALADIE DES LÉGIONNAIRES

Infection respiratoire due à *Legionella pneumophila* par contamination environnementale ; pas de transmission interhumaine. *L. pneumophila* est capable de se multiplier en atmosphère chaude et humide (climatisation, nébuliseurs, tours aéroréfrigérantes...). Peut être responsable d'épidémies nosocomiales, ce qui nécessite une surveillance bactériologique des différents points d'eau d'un hôpital. Déclaration obligatoire.

Diagnostic

Pneumopathie aiguë avec signes extra-pulmonaires assez fréquents, mais peu spécifiques (diarrhée, confusion, hépatite biologique, myosite). Peut survenir sur un terrain favorisant (intoxication tabagique, maladie sous-jacente).

Explorations

1. Radiographie pulmonaire montrant des signes de pneumonie sans spécificité.

2. Antigène urinaire détectant *L. pneumophila* du sérotype 1 (80 % des cas).

3. L'examen direct et la culture à partir des sécrétions respiratoires sont peu sensibles.

4. La sérologie est intéressante pour les sérogroupes non 1.

Traitement

Macrolide ou fluoroquinolone sont recommandés dans les formes simples. Dans les formes graves ou de l'immunodéprimé : association macrolide-rifampicine ou fluoroquinolone-rifampicine.

Prévention

Hygiène des systèmes de climatisation ou de ventilation.

MÉGALÉRYTHÈME ÉPIDÉMIQUE

Syn : 5^e maladie. Erythema infectiosum. Agent pathogène : parvovirus B19. La transmission peut se faire par voie respiratoire et par transfusion. Le parvovirus B19 a un tropisme pour les érythroblastes.

Diagnostic

Exanthème maculo-papuleux réticulé des membres (bras et cuisses), souvent prurigineux, aspect souffleté du visage. Signes généraux discrets (céphalées, asthénie, toux, coryza, fièvre modérée ou absente). Il évolue sur une période assez longue de 6 à 12 jours et disparaît spontanément.

Complications

Crises aplasiques observées chez les sujets ayant une hémolyse chronique.

Exploration

Sérologie.

Traitement

Aucun.

MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE

Affection atteignant surtout les adolescents et les adultes jeunes et due à la transmission, habituellement par la salive, d'un virus du groupe herpès (virus d'Epstein-Barr ou EBV). Durée d'incubation de 3 à 6 semaines. Évolution généralement bénigne, sauf dans quelques familles où les garçons infectés par EBV développent une forme fulminante mortelle, une agammaglobulinémie ou un lymphome malin.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'angine, d'aspect très variable (érythémateux, érythémato-pul-tacé ou pseudo-membraneux).
2. Les adénopathies multiples, à prédominance cervicale et la spléno-mégalie modérée.
3. La fièvre.
4. L'asthénie importante.
5. Se souvenir de la possibilité de manifestations atypiques (hépatite, manifestations neurologiques, éruption rubéoliforme...) et surtout de l'extrême fréquence des formes inapparentes décelées par l'étude sérologique systématique.

Explorations

1. Hyperleucocytose modérée et taux élevé (pouvant atteindre 80 %) de grands lymphocytes hyperbasophiles. Retour à la normale de la formule sanguine plus ou moins rapide (quelques semaines ou mois). Ce syndrome mononucléosique sanguin n'est pas l'apanage de la mononucléose infectieuse et peut révéler d'autres infections (voir p. 679).

2. Hématies normales et plaquettes normales ou modérément diminuées ($> 100\,000/\text{mm}^3$) dans la grande majorité des cas, sauf complications.

3. Positivité du test d'agglutination sur lame (MNI-test), de grande rapidité d'exécution (possibilité de faux positifs).

4. Apparition d'anticorps antiviral Epstein-Barr (voir p. 1577).

5. Élévation des transaminases SGOT et SGPT dans 80 % des cas, témoignant de la très fréquente atteinte anatomique du foie.

Principales complications

Asthénie prolongée (rôle incertain dans la genèse du « syndrome de fatigue chronique »), rechutes (discutées), hépatite (ictérique ou non), méningite lymphocytaire, méningo-encéphalite, syndrome de Guillain-Barré, syndrome douloureux abdominal (adénopathies mésentériques), rupture de la rate (particulièrement fragile dans cette affection), anémie hémolytique aiguë immunologique, purpura thrombotique.

Traitement

Aucun traitement spécifique. Repos au lit pendant la période fébrile. Corticothérapie (0,5 mg/kg/j de prednisone pendant 10 à 15 jours) indiquée en présence de manifestations générales très importantes ou à dose plus forte et plus prolongée devant certaines complications (neurologiques et hématologiques notamment). Antibiothérapie en cas de surinfection (éviter l'ampicilline, source fréquente d'éruption au cours de cette affection).

MORVE

Agent pathogène : *Malleomyces mallei*. Maladie des équidés, exceptionnelle chez l'homme (transmission cutanéomuqueuse ou digestive).

Diagnostic

1. Morve aiguë, incubation de 3 à 15 jours : début brutal, signes cutanés (placard érysipélateux près du point d'inoculation : farcin), infection rhino-pharyngée et broncho-pulmonaire. Évolution autrefois sévère.

2. Morve chronique avec signes cutanés évoquant les abcès froids tuberculeux.

Explorations

1. Isolement du bacille à distinguer du bacille de Whitmore (méléoïdose).

2. Cutiréaction à la malléine.

3. Réaction de fixation du complément.

Traitement

1. Cyclines. Chloramphénicol.

2. Prévention : dépistage et abattage des animaux infectés.

MYCOBACTÉRIOSES ATYPIQUES

Dues à des mycobactéries autres que le bacille de Kock (BK) et le bacille de Hansen, appelées mycobactéries atypiques. Il s'agit de germes ubiquitaires dont certains sont pathogènes, en particulier sur terrain prédisposé (antécédents broncho-pulmonaires, immunodéprimé), et responsables d'une réaction granulomateuse. Parmi les plus fréquentes : *M. kansasii*, *M. avium-intracellulare*, *M. marinum*. Maladies parfois professionnelles : tableaux n° 40 du régime général, n° 16 du régime agricole.

Diagnostic

1. Localisations pulmonaires, pouvant simuler un aspect clinique et radiologique de tuberculose commune (*M. kansasii*, *M. avium-intracellulare*, *M. xenopi*).

2. Formes disséminées : particulièrement au cours du SIDA, infection à *M. avium-intracellulare* touchant les macrophages de la lamina propria digestive (pseudo-Whipple), et disséminant dans les organes hématopoïétiques.

3. Nodule cutané à *M. marinum* au point d'inoculation lors de la manipulation de poissons tropicaux (nodules des aquariophiles).

Explorations

Isolement bactérien à partir de prélèvements locaux. Hémocultures sur milieux spéciaux (Isolator). Examen histologique d'un organe atteint (foie, poumon).

Traitement

Résistance fréquente aux antituberculeux. Antibiogramme indispensable. Nécessité d'utiliser une association antibiotique (risque de mutants résistants) sur une durée prolongée (1 an ou plus) (voir Traitement de la tuberculose, p. 516). Stérilisation des lésions inconstante, rechutes fréquentes. Parfois exérèse chirurgicale d'un foyer localisé en particulier pulmonaire.

NOCARDIOSE

Infection à *Nocardia*, bacilles à Gram positif tellurique, acido-alcool-résistant, filamenteux d'identification parfois difficile. Survenue préférentielle sur terrain immunodéprimé. *Nocardia asteroides* est l'espèce principale.

Diagnostic

1. Infection pulmonaire opportuniste, particulière par l'évolution nécrosante.

2. Autres localisations : abcès cérébraux, méningites, cutanées.

Explorations

Prélèvements locaux ; hémocultures.

Traitement

N. asteroides est généralement sensible aux sulfamides, à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime, aux cyclines, à l'imipénem.

OREILLONS

Agent pathogène : *Myxovirus* à tropisme salivaire glandulaire et nerveux. Maladie bénigne. Durée d'incubation de 21 jours. Formes inapparentes dans 30 % des cas.

Diagnostic

1. Syndrome infectieux précédant une parotidite uni-, puis bilatérale, avec parfois atteinte sous-maxillaire.
2. Notion de contagé (épidémies de collectivités).
3. Absence d'antécédent ourlien.

Complications

1. Pancréatite, ovarite.
2. Orchite, après la puberté, uni- ou bilatérale. La stérilité ne survient qu'en cas d'atrophie secondaire bilatérale.
3. Méningite à LCR clair, surdité, méningo-encéphalite exceptionnelle.

Explorations

Sérologie (IgM anti-virus ourlien) ; culture virale éventuellement.

Traitement

Antalgiques, repos au lit. En cas d'orchite, immobilisation par suspensoir. Anti-inflammatoires. La vaccination est efficace, combinée à la prévention de rougeole et rubéole.

ORNITHOSE ET PSITTACOSE

Maladies des oiseaux (perroquets, perruches, pigeons, canards), transmissibles à l'homme par voie respiratoire (   partir des sécrétions et excrétas des oiseaux porteurs ou malades). Agents pathogènes : *Chlamydia psittaci*. Durée d'incubation de 7 à 14 jours. Maladies parfois professionnelles : tableaux né 87 du régime général et né 52 du régime agricole.

Diagnostic

1. Début brutal, myalgies, céphalées, troubles digestifs.
 2. Broncho-pneumopathie avec toux tenace.
 3. Pleuro-péricardite, splénomégalie.
- Durée de la maladie : 10 jours à 3 semaines.

Explorations

1. Radiographie pulmonaire montrant une image de « pneumonie atypique ».
2. Isolement de l'agent pathogène dans les sécrétions bronchiques.
3. Sérodiagnostic (réaction de déviation du complément) : ascension à deux prélèvements successifs d'anticorps spécifiques de groupe.

Traitement

Doxycycline, 200 mg/j per os 10 à 15 jours.

PASTEURELLOSE

Zoonoses dues à *Pasteurella multocida*. De nombreux animaux (chiens, chats, oiseaux) sont porteurs sains et peuvent inoculer le germe à l'homme par morsure ou griffure. Incubation de quelques heures à plusieurs jours. Maladie parfois professionnelle : tableaux né 86 du régime général, né 50 du régime agricole.

Diagnostic

1. Formes aiguës : dans les quelques heures suivant l'inoculation, douleurs locales vives, œdème, arthralgies satellites, fièvre, diffusion secondaire des atteintes articulaires.

2. Formes subaiguës : incubation plus longue, arthralgies inflammatoires prédominant dans le territoire inoculé ; algodystrophie.

3. Rares formes systématisées (poumons), septicémiques ou localisations par voie hématogène (arthrite septique).

Explorations

1. Isolement du germe au niveau de la porte d'entrée (coccobacille Gram négatif, immobile).

2. Le sérodiagnostic est une mauvaise méthode diagnostique.

Traitement

1. Sensibilité à divers antibiotiques : amoxicilline, doxycycline, fluoroquinolone.

2. Dans les morsures animales : l'association amoxicilline-acide clavulanique couvre la pasteurellose autant que d'autres pathogènes (streptocoques, staphylocoques...).

RAGE

Maladie virale transmise à l'homme par la morsure (ou par la contamination salivaire de plaies pré-existantes) d'un animal infecté. L'enzootie chez le renard a disparu de France depuis 1998, mais il persiste une enzootie sauvage chez les chiroptères. Les rares cas humains actuellement observés en France sont d'importation ; la possibilité d'une transmission de la rage lors d'une morsure survenue à l'étranger ne doit jamais être négligée. Incubation de 30 à 90 jours. Mortalité constante des formes humaines déclarées. Déclaration obligatoire. Maladie parfois professionnelle : tableaux n° 56 du régime général, n° 30 du régime agricole.

Diagnostic

Phénomènes neurologiques au niveau de la porte d'entrée. Syndrome infectieux. Installation de l'encéphalomyélite à forme spastique (agitation, hydrophobie, spasme glottique) ou paralytique avec atteinte bulbaire et respiratoire.

Explorations

Détection du virus dans salive, LCR, appositions cornéennes, biopsie cérébrale (laboratoire spécialisé). Le diagnostic sera étayé par l'examen de l'animal mordeur.

Traitement

1. Il n'y a pas de traitement efficace de la rage déclarée, qui est toujours mortelle. La survenue d'une possible exposition à la rage doit conduire à la prise en compte du risque de rage. Vaccination et sérothérapie post-exposition sont discutées dans les centres antirabiques (voir tableau 151).

2. Prophylaxie : lutte contre le réservoir animal sauvage. Abattage des chiens errants. Surveillance et vaccination des animaux domestiques. Vaccination humaine des professions exposées (vétérinaires, gardes forestiers, laborantins des laboratoires spécialisés, voir p. 353).

Tableau 151. — Indications du traitement antirabique (d'après J.-B. Dureux).

NATURE DE LA BLESSURE	ÉTAT DE L'ANIMAL RESPONSABLE DE LA MORSURE		TRAITEMENT
	LORS DE LA BLESSURE	OBSERVATION VÉTÉRINAIRE*	
contact indirect	animal enragé ou sain	—	Pas de traitement
Léchage ou contact salivaire sur peau saine	Animal enragé ou sain	—	Pas de traitement
Léchage ou contact salivaire sur peau lésée ou muqueuse	Apparement sain	Sain	Pas de traitement
	Apparement sain	Apparition de signes de rage confirmée (ou confirmation histologique)	Traitement vaccinal complet dès l'apparition des signes de rage chez l'animal (ou dès la confirmation histologique)
	Signes suspects de rage	Signes non confirmés ; animal sain	Traitement vaccinal immédiat, arrêt si l'animal est normal le 5 ^e jour d'observation
	Signes suspects de rage	Confirmation histologique de rage	Traitement vaccinal complet immédiat
	Enragé, inconnu, non examiné	—	Traitement vaccinal complet immédiat
Morsures, griffures bénignes	Apparement sain	Sain	En attendant les résultats de l'observation vétérinaire : a) animal n'ayant pas eu de contacts suspects : pas de traitement ; b) animal ayant eu des contacts suspects : sérothérapie
	Apparement sain	Apparition de signes de rage confirmée (ou signes histologiques de rage)	Sérothérapie éventuelle (voir ci-dessus) Traitement vaccinal complet dès l'apparition des signes de rage chez l'animal (ou dès confirmation histologique)
	Signes suspects de rage	Sain (signes non confirmés)	Traitement vaccinal immédiat, arrêté si l'animal est normal le 5 ^e jour d'observation
	Signes suspects de rage	Confirmation histologique de rage	Traitement vaccinal complet immédiat
	Enragé, inconnu, non examiné	—	Traitement vaccinal complet immédiat

* Durée de 15 jours (ou examen histologique si l'animal a dû être sacrifié).

Tableau 151. — Indications du traitement antirabique (d'après J.-B. Dureux). (suite)

NATURE DE LA BLESSURE	ÉTAT DE L'ANIMAL RESPONSABLE DE LA MORSURE		TRAITEMENT
	LORS DE LA BLESSURE	OBSERVATION VÉTÉRINAIRE*	
Morsures graves (morsures siégeant à la face, à la tête, au cou, aux mains, aux pieds, aux organes génitaux, morsures profondes ou multiples ou morsures par animal sauvage)	Apparement sain	Sain	a) animal n'ayant pas eu de contacts suspects : sérothérapie en attendant les résultats de l'observation vétérinaire ; b) animal ayant eu des contacts suspects : sérothérapie, puis traitement vaccinal qui sera arrêté le 5 ^e jour si l'animal est normal
	Apparement sain	Apparition de signes de rage confirmée (ou confirmation histologique de rage)	Sérothérapie immédiate (voir ci-dessus) ; traitement vaccinal complet dès l'apparition de signes de rage chez l'animal, si ce traitement n'a pas été commencé immédiatement après la sérothérapie
	Signes suspects de rage	Sain (signes non confirmés)	Sérothérapie immédiate, puis traitement vaccinal qui sera arrêté si l'animal est normal au 5 ^e jour
	Signes suspects de rage	Confirmation histologique de rage	Sérothérapie immédiate, puis traitement vaccinal complet
	Enragé, inconnu, non examiné	—	Sérothérapie immédiate, puis traitement vaccinal complet
	Animal sauvage (loup, renard...)	—	Sérothérapie immédiate, puis traitement vaccinal (interrompu si l'examen de l'encéphale permet d'affirmer l'absence de rage chez l'animal responsable de la morsure)

* Durée de 15 jours (ou examen histologique si l'animal a dû être sacrifié).

ROUGEOLE

Maladie virale (myxovirus) contagieuse, immunisante, habituellement bénigne sous nos climats (0,1 % de mortalité). Recrudescence en France depuis quelques années en raison d'une insuffisance de couverture vaccinale dans certaines populations (quelques centaines de cas/an, affectant aussi des adolescents et adultes de plus de 15 ans et des nourrissons de 3 à 9 mois). Incubation de 10 jours, invasion d'une durée de 4 jours. Déclaration obligatoire.

Diagnostic

1. Absence de rougeole antérieure ou de vaccination. Notion de contagé.
2. Syndrome infectieux sévère avec catarrhe oculo-nasal pendant 2 à 4 jours, éanthème buccal (signe de Koplik).
3. Exanthème maculo-papuleux débutant derrière les oreilles et à la face, s'étendant au tronc et aux membres en 3 à 4 jours. La fièvre, en dehors d'une complication, disparaît lorsque l'éruption atteint les extrémités.

Complications

1. ORL : otite, laryngite striduleuse à la phase d'invasion pouvant évoluer vers la dyspnée avec asphyxie.
2. Pulmonaires : pneumonies, bronchopneumonies (staphylococciques surtout).
3. Méningo-encéphalite : vers le 5^e jour avec reprise de la fièvre, convulsions, troubles de conscience. Pronostic vital bon. Quelques séquelles neuropsychiques possibles.
4. Panencéphalite sclérosante subaiguë : survenant quelques années après une rougeole, d'évolution constamment mortelle.

Explorations

1. Inutiles dans la majorité des cas (diagnostic clinique).
2. Sérodiagnostic par ELISA, voire détection virale par PCR.

Traitement

1. Purement symptomatique dans les formes usuelles (repos au lit, antipyrétiques, désinfection nasale). Antibiothérapie en cas de surinfection. En cas de dyspnée laryngée : atmosphère humide, corticothérapie injectable. En l'absence d'effet franc et rapide : intubation trachéale.
2. Prévention générale : vaccination selon calendrier vaccinal.
3. Chez le sujet non immunisé, vaccination post-exposition dans les 72 heures suivant le contagé.
4. Éviction scolaire jusqu'à guérison clinique (voir p. 744).

ROUGET

Infection, en général bénigne, due à *Erysipelothrix insidiosa*, bacille saprophyte de nombreux animaux (porc, poisson...). Contamination humaine par voie cutanée directe (coupure, piqûre) lors de la manipulation de produits animaux. Incubation de 12 heures à quelques jours. Maladie parfois professionnelle : tableaux n° 88 du régime général et n° 51 du régime agricole.

Diagnostic

1. Lésion maculo-papuleuse s'étendant rapidement, réalisant un placard érysipélateux cyanique au niveau de l'inoculation.
2. Diffusion cutanée ou septicémique exceptionnelle.
3. Rechutes et récurrences possibles.

Explorations

1. Isolement bactérien dans la lésion par culture.
2. Hémoculture dans les formes septicémiques.

Traitement

Pénicilline (1 dose de benzathine benzylpénicilline) ou macrolide ou cycline pendant 5 à 10 jours.

RUBÉOLE

Maladie virale, contagieuse, immunisante, devenue rare depuis l'introduction de la vaccination (environ une dizaine de cas par an en France). Bénigne. Risque d'embryopathie en cas de survenue dans le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir Rubéole et grossesse, p. 1404). Incubation de 14 jours.

Diagnostic

1. Grande fréquence des formes inapparentes (50 %).
2. Syndrome infectieux souvent discret.
3. Éruption morbilliforme ou scarlatiniforme (visage, fesses).
4. Adénopathies (occipitales surtout).

Complications

1. Purpura thrombopénique.
2. Méningo-encéphalite exceptionnelle.
3. Arthralgies chez l'adulte (Waller-Rose transitoirement positif).

Explorations

1. Plasmocytose sanguine modérée (3^e-5^e jour).
2. Seule l'apparition d'anticorps spécifiques et leur ascension à deux prélèvements espacés (10 à 15 jours) permet d'affirmer le diagnostic.

Traitement

Aucun traitement n'est actif sur le virus. La vaccination (voir p. 353) est indiquée dans la petite enfance et pour les femmes nées avant 1980 ou non vaccinées (à l'occasion de toute visite pour contraception, bilan prénuptial...). Elle impose une contraception orale pendant 3 mois (risque de fœtopathie à partir du virus vaccinal).

SALMONELLOSES

Infections dues aux salmonelles et regroupant les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes et les salmonelloses à expression essentiellement digestive (voir Fièvre typhoïde et fièvres paratyphoïdes, p. 767, Toxi-infections alimentaires, p. 1317, Coproculture, p. 1554).

SCARLATINE

Maladie infectieuse, contagieuse due à un streptocoque bêta-hémolytique du groupe A et s'exprimant par un foyer microbien et des manifestations toxiques (éruption). Exceptionnelle avant 2 ans.

Diagnostic

1. Syndrome infectieux brutal avec tachycardie.
2. Angine rouge, dysphagique et émetisante avec adénopathies sous et rétro-maxillaires.
3. Énanthème : modifications de la langue aboutissant à la langue framboisée (6^e jour).
4. Exanthème : placards érythémateux granités, prédominant au tronc, aux plis de flexion, respectant paumes des mains et plantes des pieds.
5. Desquamation vers le 5^e jour souvent prolongée.
6. En fait, fréquence actuelle des formes frustes.

Complications

1. Rares aujourd'hui : glomérulonéphrite précoce (protéinurie, hématurie, exceptionnellement insuffisance rénale aiguë), surinfections ORL.
2. Complications tardives : rhumatisme scarlatin (identique au rhumatisme articulaire aigu), glomérulonéphrite.

Explorations

- Hyperleucocytose à polynucléaires ; discrète éosinophilie.
Prélèvement de gorge.

Traitement

Repos au lit. Antibiothérapie par pénicilline G, amoxicilline, ou macrolides en cas d'allergie.

SEPTICÉMIES (ÉTAT SEPTICÉMIQUE)

« Infection générale due à des décharges massives et répétées dans le sang de bactéries pathogènes, issues d'un foyer septique. Cette migration continue ou discontinue engendre des signes généraux qui laissent au second plan le foyer infectieux initial » (Reilly). Des localisations métastatiques sont possibles. La septicémie se distingue donc de la bactériémie, phénomène bref, transitoire, sans signes généraux, parfois physiologique (bactériémie postprandiale) sans métastases (deux exceptions : l'endocardite d'Osler d'origine dentaire et l'ostéomyélite aiguë staphylococcique de l'enfant à porte d'entrée cutanée).

L'ensemencement du germe dans le sang se fait à partir d'une thrombophlébite septique, d'une lymphangite, ou de l'endocarde.

I. SEPTICÉMIES PAR THROMBOPHLÉBITE

Les plus fréquentes. Le germe prolifère dans un thrombus veineux au voisinage de la porte d'entrée. Portes d'entrées : cutanées, ORL, digestives (bilaires, intestinales, coliques), urinaires, génitales, dentaires, veineuses directes (cathéter IV), plus rarement pulmonaires ou osseuses.

Diagnostic

1. Fièvre brutale oscillante avec frissons.
2. Splénomégalie fréquente.
3. Altération de l'état général.
4. Localisations secondaires fréquentes.

Explorations

1. Hémocultures à répéter.
2. Prélèvements au niveau de la porte d'entrée ou des localisations secondaires.

Complications

1. Localisations suppurées métastatiques (pleuro-pulmonaire, endocarditique, ostéo-articulaire, cérébro-méningée, hépatique, rénale).
2. Choc infectieux.

Traitement

1. Isoler le germe, étudier sa sensibilité aux antibiotiques in vitro.
2. Retrouver la porte d'entrée. Geste local possible (ablation de cathéter veineux ou urinaire, curetage utérin...). Antibiothérapie bactéricide adaptée au germe, de l'ordre de 15 jours, ou plus selon l'existence de localisations septiques à distance (par exemple, ostéite associée). Traitement des localisations secondaires (drainage d'une collection suppurée...).

II. SEPTICÉMIES D'ORIGINE LYMPHATIQUE

Voir Fièvre typhoïde, p. 767.

III. SEPTICÉMIES D'ORIGINE ENDOCARDITIQUE

Sur cœur préalablement sain (endocardites primitives) ou pathologique (endocardites secondaires). Voir Endocardites infectieuses, p. 487.

SEPTICÉMIES À BACILLES GRAM NÉGATIF

Fréquence accrue. Risque de choc endotoxinique. Germes divers : *Escherichia coli* (40 %), autres entérobactéries (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*), bacille pyocyanique. Terrain souvent altéré (infection hospitalière).

Diagnostic

1. Suspecté du fait de la porte d'entrée urinaire, génitale, post-abortum, digestive ou hospitalière (infection spontanée ou manipulations locales ou intervention).

2. Dépister un état de choc dès les premiers clochers thermiques et, au fil des jours, les foyers infectieux secondaires (pulmonaires, neuro-méningés, endocarditiques).

Explorations

Hémoculture ; prélèvements locaux.

Traitement

Antibiothérapie initiale précoce, adaptée en fonction des résultats bactériologiques, poursuivie 15 jours après apyrexie. Le choix de l'antibiothérapie repose sur les critères suivants :

1. Si foyer accessible, sujet antérieurement sain, infection non nosocomiale : monothérapie par une céphalosporine de 3^e génération ou par une fluoroquinolone associée à un aminoside les 72 premières heures, à adapter après réception de l'antibiogramme.

2. Si infection nosocomiale, terrain déficient ou risque de variant mutant résistant (bacille pyocyanique, *Serratia*, *Enterobacter*) : céphalosporine de 3^e génération et aminoside. Seules certaines céphalosporines de 3^e génération sont actives sur le bacille pyocyanique (par exemple, la ceftazidime). On peut les remplacer par une uréidopénicilline, un penem ou une céphalosporine de 4^e génération (voir tableau 29, p. 93).

SEPTICÉMIE À CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

Origine digestive ou génitale (post-abortum). Actuellement rare.

Diagnostic

Hémolyse aiguë intra-vasculaire (ictère, hémoglobinurie), avec état de choc souvent sévère ; insuffisance rénale aiguë, le plus souvent oligo-anurique, succédant à un grand clocher fébrile, le plus souvent dans les suites de manœuvres utérines abortives.

Explorations

1. Hémoculture, très inconstamment positive. Prélèvement local peu significatif.

2. Évaluer d'urgence le degré de l'anémie (hémogramme), d'insuffisance rénale.

Traitement

1. Pénicilline G (5 millions d'UI/j) par voie parentérale. Traitement du choc infectieux (voir p. 763), de l'anurie (voir Insuffisance rénale aiguë, p. 850). Traitement de la porte d'entrée après contrôle du choc et sous antibiothérapie adaptée.

2. Prévention capitale. Pénicilline G et transfusion 24 heures avant toute révision utérine non expressément urgente.

SEPTICÉMIE À COLIBACILLE

Voir Septicémies à bacilles Gram négatif, ci-dessus.

SEPTICÉMIE À ENTÉROCOQUE

Point de départ urinaire ou digestif. Gravité liée à la résistance à beaucoup d'antibiotiques et de l'atteinte cardiaque possible.

Traitement

Pénicilline G (500 000 à 1 000 000 UI/kg/j) ou amoxycilline (100 à 150 mg/kg/j) + gentamicine (3 mg/kg/j) ou par vancomycine (2 g/j) + gentamicine.

SEPTICÉMIE À FUSOBACTERIUM NECROPHORUM

Syn : syndrome angine-infarctus pulmonaire, syndrome de Lemierre.

Diagnostic

Évoqué devant une angine aiguë récente, puis un état septicopyohémique avec foyer secondaire pleuro-pulmonaire.

Traitement

Sensibilité habituelle à la pénicilline G (10 millions UI/j).

SEPTICÉMIE À MÉNINGOCOQUE

Association habituelle à la méningite méningococcique. Gravité liée à l'état de choc infectieux (purpura fulminans ou syndrome de Waterhouse-Friderichsen), très précoce. Déclaration obligatoire. Voir aussi Méningite cérébrospinale à méningocoque, p. 1183.

Diagnostic

1. Évoqué sur contexte épidémique local.
2. Épisode rhinopharyngé. Éruption purpurique et nécrotique rapidement extensive.
3. Rechercher un état de choc infectieux.

Complications

Syndrome de Waterhouse-Friderichsen : nécrose hémorragique des surrénales, purpura extensif en carte de géographie, collapsus, décès rapide habituel.

Explorations

Hémoculture. Ponction lombaire. Prélèvement local.

Traitement

1. Amoxicilline ou céfotaxime ou ceftriaxone en IV. Le traitement ne doit souffrir aucun délai compte tenu de l'évolution extrêmement rapide. Ainsi, avant l'arrivée à l'hôpital, tout patient présentant un purpura fébrile avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique ou extensif supérieur ou égal à 3 mm doit recevoir immédiatement un traitement parentéral actif sur le méningocoque.

2. Ne pas oublier la chimioprophylaxie de l'infection à méningocoque parmi les sujets contacts, et la discussion d'une vaccination en concertation avec les autorités sanitaires.

SEPTICÉMIE À PNEUMOCOQUE

S'observe presque exclusivement chez les patients aspléniques ou atteints d'un déficit immunitaire humoral.

Diagnostic

1. Foyer initial pulmonaire ou oto-rhino-laryngologique (otite négligée).

2. Rechercher une localisation secondaire : endocardite sévère, mutilante ; méningite (ponction lombaire au moindre doute).

Traitement

1. Amoxicilline ou céfotaxime ou ceftriaxone.

2. Prévention : vaccination des sujets à risque (voir p. 353).

SEPTICÉMIE À STAPHYLOCOQUE

Les septicémies à staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) sont graves du fait de la virulence du germe et d'une possible multirésistance, notamment en contexte nosocomial. Les septicémies à staphylocoques à coagulase négative sont observées principalement chez les porteurs de matériel (prothèse, cathéters).

Diagnostic

1. Évoqué sur la porte d'entrée avec thrombophlébite superficielle à partir d'un furoncle, ou profonde, post-abortive... ; devant des éléments cutanés purpuriques et nécrotiques ; aspect presque pathognomonique dans le cas de lésions de la face : staphylococcie maligne de la face avec atteinte veineuse endocrânienne.

2. Rechercher les localisations secondaires sur le trajet veineux pleuro-pulmonaires (radiographie), neuro-méningées (ponction lombaire), endocarditiques, osseuses, articulaires, rénales.

3. Distinguer les infections communautaires des infections nosocomiales.

Explorations

Hémoculture. Prélèvements locaux.

Traitement

Antibiothérapie bactéricide adaptée grâce à l'étude in vitro du pouvoir bactéricide des antibiotiques isolés et associés, poursuivie 2 semaines après l'apyrexie, plus prolongée en cas de localisations secondaires ou d'endocardite.

Habituellement : association pénicilline semi-synthétique (mécicilline, oxacilline) et aminoside pour les infections communautaires. Intérêt de la vancomycine ou de la téicoplanine dans les infections à staphylocoque résistant à la méticilline. Relais du traitement parentéral selon l'antibiogramme.

Autres antibiotiques actifs sur le staphylocoque doré : fluoroquinolones, rifampicine, fosfomycine (voir ces mots). Ces antibiotiques ne doivent pas être utilisés en monothérapie en raison du risque d'émergence de mutants résistants, mais associés entre eux ou à la vancomycine.

SEPTICÉMIE À STREPTOBACILLUS MONILIFORMIS

Succède à une morsure de rat. Incubation courte.

Diagnostic

Polyarthrite fébrile avec manifestations pharyngées importantes (éanthème et dysphagie) et exanthème morbilliforme prédominant aux membres.

Explorations

Hémoculture.

Traitement

Pénicilline G, 5 à 10 millions d'UI/j pendant 10 jours.

SEPTICÉMIE À STREPTOCOQUE

Voir Septicémie à entérocoque, Septicémie à streptocoque hémolytique, Septicémie à streptocoque viridans.

SEPTICÉMIE À STREPTOCOQUE HÉMOLYTIQUE

Rare. Succède à un épisode infectieux non couvert par les antibiotiques (ORL, cutané, génital).

Diagnostic

1. Peut être suspectée sur une éruption scarlatiniforme avec purpura, arthralgie, anémie.

2. Rechercher les localisations secondaires, neuro-méningées.

Explorations

Hémoculture. Prélèvement local.

Traitement

La pénicilline G est très active par voie parentérale (5 à 10 millions d'UI/j).

SEPTICÉMIE À STREPTOCOQUE VIRIDANS

Origine dentaire très habituelle.

Diagnostic

Réalise en général une endocardite infectieuse (voir p. 487).

Traitement

Sensibilité à l'association pénicilline-aminoside.

SODOKU

Maladie due à un spirille, *Spirillum morsus murs*. Transmission à l'homme par la morsure du rat et du surmulot. Incubation 15 à 20 jours. Guérison spontanée possible. Fréquence des récurrences.

Diagnostic

Signes inflammatoires avec aspect pseudo-phlegmoneux de la morsure qui avait cicatrisé. Syndrome infectieux. Arthralgies. Éruption polymorphe.

Exploration

Recherche du germe par hémoculture ou dans la sérosité de la lésion.

Traitement

1. Pénicilline G : 4 à 6 millions d'UI/j, en IM, pendant 8 jours.
2. Prévention : dératisation.

TÉTANOS

Toxi-infection due à *Clostridium tetani* (bacille de Nicolaïer), d'origine tellurique (spores) ou endogène (forme bacille dans le tube digestif ou les voies génitales). Porte d'entrée : plaie souillée souvent minime, ulcère de jambe, avortement provoqué, intervention digestive. Maladie parfois professionnelle (travailleurs de la terre, palefreniers) : tableaux n° 7 du régime général, n° 1 du régime agricole. Survient chez le sujet non vacciné (sujets âgés en France). Incubation de 3 à 30 jours. Mortalité de 20 à 40 %, liée à la nature de la porte d'entrée et au terrain. Maladie à déclaration obligatoire (voir p. 743).

Diagnostic

1. Trismus sans fièvre, sans cause locale (dent de sagesse, amygdale) ou générale (neuroleptiques, maladie sérique, septicémie).
2. Contractures des muscles de la face (faciès sardonique) et du cou. Dysphagie.
3. Généralisation plus ou moins rapide des contractures exposant aux spasmes de la glotte, à l'asphyxie, avec renforcement paroxystique.

Explorations

Aucun. Le diagnostic est purement clinique.

Complications

Formes hyper-toxiques avec paroxysmes subintrants. Maladie thromboembolique. Surinfections. Tassements vertébraux, ruptures musculaires, ostéomes des tendons. Décompensation d'une tare préexistante.

Traitement

1. Hospitalisation en milieu spécialisé. Antibiothérapie par la pénicilline. Parage de la plaie initiale.
2. Sérothérapie par immunoglobulines humaines spécifiques : 500 UI le plus précocement possible (voir p. 202).
3. Vaccination (la maladie n'est pas immunisante).
4. Traitement symptomatique des contractures : trachéotomie, sédatifs et myorelaxants (benzodiazépines) régulièrement répartis et adaptés à la demande.

Prévention

1. Vaccination : 3 injections à 1 mois d'intervalle ; rappels à 1 an, puis tous les 5 ans jusqu'à 30 ans, ensuite tous les 10 ans. Aucune contre-indication. Nécessité absolue de protéger les sujets âgés.

2. Prophylaxie en cas de plaie (voir tableau 152).

Tableau 152. — Tétanos : mesures prophylactiques en cas de plaie.

TYPE DE PLAIE	PATIENT NON IMMUNISÉ OU VACCINATION INCOMPLÈTE	VACCINATION COMPLÈTE DATE DU DERNIER RAPPEL	
		5 À 10 ANS	> 10 ANS
Mineure, propre	Commencer la vaccination ou la compléter par 1 dose d'anatoxine	Pas d'injection	Anatoxine
Majeure, propre	Immunoglobulines antitétaniques humaines 250 UI et 1 dose d'anatoxine	Anatoxine	Immunoglobulines antitétaniques humaines 250 UI et 1 dose d'anatoxine
Sale (débridement retardé)	Immunoglobulines antitétaniques humaines 500 UI et 1 dose d'anatoxine	Immunoglobulines antitétaniques humaines 250 UI et antibiothérapie	Immunoglobulines antitétaniques humaines 500 UI et 1 dose d'anatoxine

TULARÉMIE

Zoonose (épizootie chez les rongeurs), due à *Francisella tularensis*. Transmise à l'homme par voie cutanée (contact avec le gibier, en particulier le lièvre), plus rarement par voie alimentaire ou conjonctivale ou par piqûre de tiques (États-Unis). Maladie parfois professionnelle : tableaux n° 68 du régime général, n° 7 du régime agricole.

Diagnostic

1. Notion de contact animal.
2. Lésions cutanées au voisinage de la porte d'entrée avec adéno-pathie satellite évoluant vers la fistulisation.
3. Conjonctivite purulente avec adénite pré-tragienne.
4. Forme fébrile avec atteinte pulmonaire.

Explorations

1. Isolement du germe (coccobacille Gram négatif aérobie strict) dans la lésion cutanée ou le pus ganglionnaire.
2. Sérodiagnostic spécifique.

Traitement

1. Antibiotiques efficaces si administrés tôt : chloramphénicol, cyclines.
2. Ablation des ganglions fistulisés.
3. Dépistage de la maladie animale. Contrôle des gibiers. Déclaration des cas humains.

VACCINE

Conséquence de la vaccination antivariolique humaine par un Pox virus dérivé du cow-pox. Cette vaccination n'est plus indiquée actuellement du fait de l'éradication de la variole.

VARICELLE

Maladie virale, très contagieuse, immunisante et bénigne. Représente la primo-infection due au virus de la varicelle et du zona (VZV) (voir Zona, ci-dessous). Incubation de 14 jours.

Diagnostic

1. Absence de varicelle antérieure.
2. Notion de contag.
3. Éruption papulo-vésiculo-croûteuse débutant dans le cuir chevelu et à la face et d'évolution descendante ; coexistence d'éléments d'âge différent évoluant en 6 à 8 jours.

Complications

1. Surinfections des éléments cutanés par grattage. Septicémies (staphylocoque, streptocoque) ; glomérulonéphrite (streptocoque). Encéphalite (ataxie aiguë) rare et régressive. Purpura thrombopénique.
2. Chez l'adulte : formes sévères avec atteinte pulmonaire spécifique.
3. Chez les enfants soumis à un traitement corticoïde ou immunosuppresseur : possibilités de formes graves, hémorragiques avec atteinte pulmonaire.

Explorations

1. Diagnostic dans la majorité des cas purement clinique.
2. Isolement du virus nécessaire en cas de doute avec une vaccine généralisée ou une variole.

Traitement

1. Formes communes : repos au lit, solutions antiseptiques sur les éléments cutanés. Éviction scolaire (p. 744).
2. Formes graves des immunodéprimés : intérêt de l'aciclovir IV. Ne pas arrêter les corticoïdes chez un patient recevant une corticothérapie au long cours. Immunoglobulines spécifiques après un contag.

VARIOLE

Maladie virale (Pox virus) très contagieuse, totalement éradiquée grâce à l'utilisation large d'une vaccination simplifiée. Actuellement, six laboratoires dans le monde détiennent le virus de la variole. Seule une contamination à partir de l'un d'eux ou une mutation génétique d'un Pox virus animal pourrait entraîner une réapparition de la variole. Agent reconnu du risque de guerre biologique.

YERSINIOSES

Infections dues aux micro-organismes du genre *Yersinia* : *Y. pseudotuberculosis* (bacille de Malassez et Vignal, voir p. 776), *Y. enterocolitica* (voir p. 776), *Y. pestis* (peste, voir p. 809).

ZONA

Maladie virale, résurgence de la varicelle et du zona (VZV).

Diagnostic

1. Zona localisé : éruption maculo-papulo-vésiculo-croûteuse, précédée et accompagnée de douleurs à type de brûlure, strictement unilatérale, sur le territoire cutané d'un nerf sensitif ou d'une de ses

branches (zona intercostal, dans le territoire sensitif du trijumeau avec possibilité d'atteinte ophtalmique, du facial, des nerfs lombo-sacrés).

2. Zona généralisé : éruption du même type, plus ou moins diffuse, avec signes généraux sévères (s'observe dans les hémopathies malignes, traitements corticoïdes au long cours ou immunosuppresseurs).

3. Zona récidivant et/ou multimétamérique particulier aux déficits immunitaires, en particulier infection par le VIH.

Complications

Kératite zostérienne, source de surinfections ou d'opacités cornéennes. Méningite à liquide clair. Neuropathies périphériques. Algies post-zostériennes. Encéphalites et vascularites chez sujets immunodéprimés.

Exploration

1. Diagnostic le plus souvent clinique.

2. Sérodiagnostic : élévation des anticorps spécifiques (prélèvement précoce positif en raison de la varicelle antérieure).

Traitement

1. La prescription de valaciclovir a fait la preuve de son efficacité sur la prévention des algies post-zostériennes chez le sujet de plus de 50 ans, ainsi que chez tout sujet présentant un zona ophtalmique.

2. Intérêt chez les immunodéprimés de l'aciclovir par voie IV.

3. Kératite : collyre antibiotique et mydriatique.

4. Antalgiques : antalgiques de classe 2, antidépresseurs tricycliques, gabapentine ou analogues.

II. MALADIES INFECTIEUSES EXOTIQUES

par M. Danis

CONSEILS AUX VOYAGEURS EN PAYS TROPICAL

Gâcher un séjour exotique faute de quelques précautions élémentaires est regrettable, mourir d'un paludisme faute d'une prophylaxie bien prescrite est scandaleux, pour le public comme pour les médecins.

I. VACCINATIONS

Voir Données générales sur les vaccinations, p. 353.

1. Celle contre la fièvre jaune (anti-amarile) est obligatoire ou fortement recommandée dans certains pays (zone intertropicale d'Afrique et d'Amérique du sud) et doit figurer sur un carnet international, visé par un centre agréé.

2. La vaccination anticholérique n'est conseillée que pour les travailleurs humanitaires en poste dans une zone où sévit une épidémie. Les nouveaux vaccins oraux ne sont pas disponibles en France.

3. Une vaccination ou revaccination antitétanique et antipoliomyélique est toujours recommandée.

4. Les vaccinations contre les hépatites A (dès l'âge de 1 an) et B sont recommandées en cas de séjour en zone d'hygiène précaire ou d'endémie forte et de séjour prolongé, ainsi que la vaccination antityphoïdique, bien tolérée, à partir de 2 ans.

5. La vaccination anti-méningococcique A et C est recommandée (enfants et adultes jeunes) pour les pays à forte endémicité, en période épidémique (obligatoire avec le vaccin tétravalent ACYW135 pour les pèlerins vers l'Arabie Saoudite).

II. PROPHYLAXIE DU PALUDISME

Voir Paludisme, p. 828.

Séjours de courte durée

La prophylaxie reste nécessaire en zone d'endémie (régions tropicales du monde entier, notamment l'Afrique au Sud du Sahara), mais du fait de l'extension des chimiorésistances de *P. falciparum*, les conseils doivent être diversifiés :

1. *Protection contre les piqûres de moustiques nocturnes (anophèles)*. Elle est essentielle : en soirée, vêtements protecteurs et pulvérisations sur la peau de répulsifs ; la nuit, utilisation de moustiquaire imprégnée d'insecticide (deltaméthrine) et de plaquettes insecticides dans les chambres.

2. Chimio prophylaxie

a) Dans les pays du groupe 1, ou zones I et II de l'OMS (Proche-Orient, Égypte, Amérique centrale), la chimiosensibilité à la chloroquine persiste : la chloroquine à la dose de 100 mg/j (1,5 mg/kg) à partir du jour du départ, pendant le séjour et 4 semaines après est suffisante.

b) Dans les pays du groupe 2, ou zone III de l'OMS (Madagascar, parties de l'Inde, Indonésie) où la chloroquine-résistance de *P. falciparum* existe, mais est rare, on conseille l'atovaquone-proguanil pendant le séjour et

7 jours après, ou la chloroquine 100 mg, plus le proguanil à 200 mg/j en 1 seule prise (spécialité associant ces deux médicaments : Savarine).

c) Dans les pays du groupe 3, ou zone IV de l'OMS (toute l'Afrique sub-saharienne, Asie du sud-est, Amérique amazonienne) où la chloroquino-résistance est fréquente et où existent des souches multirésistantes, on conseille l'atovaquone-proguanil même schéma ou la méfloquine à raison de 250 mg 1 fois/semaine (4 mg/kg), à commencer 10 à 15 jours avant le départ et à poursuivre 4 semaines après le retour. Les contre-indications ou effets secondaires du Lariam incitent à respecter ces limitations de prescription.

d) Dans les rares zones d'Asie du sud-est où les méfloquinorésistances sont déjà présentes, et en cas de contre-indication à la méfloquine, la doxycycline, à la dose de 100 mg/jour, ou l'atovaquone-proguanil peuvent être proposées.

Séjours prolongés ou répétés

Une chimioprophylaxie peut être utile au début, pendant les 6 premiers mois au moins, en utilisant les produits conseillés en zone 1, 2, ou 3, mais en insistant sur la protection contre les piqûres de moustiques. Si la chimioprophylaxie a été arrêtée, le traitement est organisé au coup par coup des accès palustres diagnostiqués. La prescription d'un traitement curatif de réserve à prendre en cas de fièvre inexplicée et d'impossibilité de consulter dans les 12 heures est envisageable, avec l'atovaquone-proguanil ou l'artéméter-luméfantine.

III. PRÉVENTION DES DIARRHÉES INFECTIEUSES OU PARASITAIRES

Elle passe par une bonne hygiène de l'alimentation et de l'eau de boisson :

1. Lavage des fruits et crudités et stérilisation de l'eau par le permanganate, l'eau de javel, l'hydroclonazone, ou les produits à base de DCCNa : efficace sur la plupart des bactéries, mais insuffisant pour les kystes d'amibes et de *Giardia* qu'un bon filtre élimine.

2. Il n'existe pas de chimioprophylaxie absolument efficace. À titre curatif, une fluoroquinolone ou l'azithromycine peuvent être prescrits.

IV. PRÉVENTION DES PARASITOSEs TRANSMISES PAR CONTACT AVEC LE SOL OU L'EAU

1. Dans les zones d'endémie bilharzienne (sud du Maghreb, Égypte, Afrique noire, Antilles et Amérique du sud tropicale), les bains en eau douce (lac, marigot, rivière à courant faible) peuvent être contaminants.

2. Dans toutes les zones subtropicales ou tropicales, la marche pieds nus sur un sol humide ou dans la boue est déconseillée (risque de contamination par les ankylostomes et anguillules).

V. PRÉVENTION DES AFFECTIONS TRANSMISES PAR PIQÛRES D'INSECTES (EN DEHORS DU PALUDISME)

1. Se protéger contre les piqûres d'insectes reste la prévention la plus sûre, sinon la plus simple à réaliser : vêtements fermés et imprégnés d'insecticide, application de produits répulsifs dans la journée, moustiquaire la nuit (voir Prophylaxie du paludisme, p. 798).

2. Arboviroses (dengue, chikungunya, West Nile...) : pas de prophylaxie connue en dehors de la vaccination anti-amarile pour la fièvre jaune. Se protéger des piqûres d'*Aedes* et de *Culex* dans la journée.

BARTONELLOSES

Infections humaines dues à plusieurs espèces de *Bartonella*, bacilles à Gram négatif longtemps classés parmi les rickettsies.

I. BARTONELLOSE À BARTONELLA BACILLIFORMIS

Syn : maladie de Carrion. *Bartonella bacilliformis* est une bactérie endo-érythrocytaire et des cellules du système réticulo-histiocytaire transmise par piqûre de phlébotome. Certaines vallées des Andes entre 600 et 3 000 m d'altitude (Pérou, Colombie, Équateur).

Diagnostic

1. Forme chronique ou verruga péruvienne : éruption diffuse non prurigineuse, faite d'éléments papulo-nodulaires (« verrucas ») rouge vif dont la taille varie du pois à l'œuf ; évolution bénigne en 4 à 6 mois ; immunité durable.

2. Forme aiguë ou fièvre de Oroya : fièvre irrégulière, anémie hémolytique, progressive et grave, splénomégalie, arthralgie, syndrome hémorragique ; évolution grave : létale dans 40 % des cas.

Explorations

Les bartonelles sont recherchées sur les frottis de sang et dans les verrucas. Culture sur milieu au sang, inoculation au singe Rhésus.

Traitement

1. Doxycycline plus gentamycine.
2. Transfusions dans la forme aiguë.

II. AUTRES BARTONELLOSES

1. *Bartonella quintana* (anciennement *Rickettsia*) Arthropode vecteur : le poux.
2. *Bartonella henselae* (anciennement *Rochalimalea*). Arthropodes vecteurs : tiques ou puces. Ce sont des affections cosmopolites.

Diagnostic

1. *Bartonella quintana* est l'agent de la fièvre des tranchées, et de bactériémies subaiguës ou chroniques ou d'endocardites. Fièvre, lésions angiomateuses en particulier cutanées.

2. *Bartonella henselae* s'exprime sous la forme de maladie des griffes du chat, d'endocardite ou encore d'infections persistantes avec angiomatose bacillaire chez les patients infectés par le VIH (voir p. 760).

Explorations

Mise en évidence du pathogène dans le sang circulant par culture ; PCR ; mise en évidence d'anticorps spécifiques.

Traitement

B. quintana : gentamycine 14 jours plus doxycycline 28 jours.

B. henselae : azithromycine pour la maladie de griffes du chat, érythromycine pour l'angiomatose.

BEJEL

Syn : syphilis endémique. Tréponématose non vénérienne sévissant dans les régions chaudes et semi-désertiques d'Afrique et du Moyen-Orient. Agent pathogène : *Treponema pallidum* (variété M) ; transmission par contact direct, non vénérien.

Diagnostic

1. Période primaire entièrement latente.
2. Période secondaire :
 - a) plaques muqueuses buccales, très fréquentes (ulcérations arrondies ou ovalaires souples devenant parfois papillomateuses ou végétantes), ou ano-génitales ;
 - b) atteinte cutanée papillomateuse des plis de flexion ;
 - c) accidents osseux précoces (ostéo-périostite).
3. Période tertiaire :
 - a) gommès des parties molles et des os longs ;
 - b) syphilides cutanées superficielles, nodosités juxta-articulaires et plaques de leucomélanodermie ;
 - c) aucune atteinte neurosensorielle.

Explorations

1. Découverte à l'examen direct au microscope à fond noir de *Treponema pallidum* dans la sérosité prélevée après grattage des lésions.
2. La sérologie « syphilitique » (TPHA, VDRL, FTA abs) se positive au début de la phase secondaire et reste ensuite positive.

Traitement

Pénicillinothérapie. Pour certains, injection unique de benzathine-benzylpénicilline.

CARATE

Syn : mal del Pinto. Tréponématose endémique non vénérienne, uniquement cutanée, sévissant en Amérique latine. Agent pathogène : *Treponema carateum*.

Diagnostic

1. Phase primaire : le chancre apparu sur une zone de peau découverte devient papule, puis plaque érythémato-squameuse ; cicatrice dyschromique.
2. Phase secondaire : taches hyperchromes bleuâtres, taches hypochromes rosées ou blanches, disséminées sur tout le corps : leucomélanodermie bénigne.
3. Pas d'accidents osseux, ni viscéraux.

Explorations

1. Mise en évidence de *T. carateum* dans la sérosité qui s'écoule après scarification des lésions.
2. La sérologie « syphilitique » (TPHA, VDRL, FTA abs) se positive au début de la phase secondaire et reste ensuite positive.

Traitement

Pénicillinothérapie : une injection de benzathine-benzylpénicilline (2 400 000 U).

CHOLÉRA

Incubation de 3 à 5 jours. Agent pathogène : *Vibrio cholerae* ou El Tor. Contagion directe ou indirecte. Désinfection et déclaration obligatoires. Isolement. Mesures sanitaires. Mortalité en fonction des conditions matérielles du traitement. Zones

endémiques : deltas asiatiques, Afrique, Amérique du sud. Extension épidémique intermittente.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'émission de liquide intestinal, eau de riz avec grains riziformes, pouvant atteindre plusieurs litres par jour. Pas de fièvre. Vomissements associés, de même allure.
2. Le contexte épidémique.
3. Évaluer le degré de déshydratation clinique : aspect, poids, collapsus.

Explorations

1. Recherche du vibrion dans les selles récemment émises. Effectuer ce geste avant tout autre.
2. Évaluer si possible le retentissement biologique (déshydratation, acidose métabolique).

Traitement

1. En urgence, il faut compenser la déshydratation par des perfusions intraveineuses abondantes et équilibrées en électrolytes pendant quelques jours jusqu'à cessation des troubles. Le pronostic dépend des moyens d'assurer un tel traitement.
2. Antibiotiques : sulfamides (si souche sensible), cyclines.
3. Prophylaxie : hygiène des eaux de boisson, lutte contre la contamination fécale ; antibiothérapie de masse en période épidémique ; recherche des porteurs sains. La place de la vaccination par les nouveaux vaccins oraux est mal définie.

DENGUE

Arbovirose du groupe B, transmise par les moustiques *Aedes*. Incubation de 5 à 8 jours environ. Entre 30° N et 45° S, essentiellement en Asie, en Océanie, en Amérique du sud et aux Caraïbes ; rare en Afrique.

Diagnostic

Fièvre, asthénie intense. Algies multiples (céphalées, myalgies, arthralgies). Éruption érythémato-purpurique apparaissant vers le 3-5^e jour. Polyadénopathies. Fréquence de formes frustes.

Explorations

Au tout début, détection de l'ADN du virus par PCR. Puis sérodiagnostic spécifique des quatre virus de la dengue : positif (IgM) en cas d'infection récente.

Principales complications

Formes hémorragiques, souvent mortelles.

Traitement

Symptomatique. Vaccin en cours de validation.

ENCÉPHALITE À VIRUS WEST NILE

Arbovirose due à un flavivirus fréquent chez les oiseaux sauvages et domestiques, pouvant atteindre les chevaux, transmis par des moustiques du genre

Culex. Initialement décrite en Ouganda (d'où son nom), endémique en Afrique centrale et de l'est, elle s'est étendue par petites poussées épidémiques dans le bassin méditerranéen, y compris en Camargue, s'est installée ces dernières années dans l'ensemble des États-Unis, et récemment en Italie.

Diagnostic

Fièvre à début brutal avec céphalées intenses, parfois exanthème maculaire diffus, adénopathies, angine. Apyrexie entre le 3^e et le 5^e jour. Dans quelques cas, une méningo-encéphalite à liquide clair survient (grave chez les personnes âgées). Des formes inapparentes ou fébriles pures brèves sont fréquentes.

Explorations

1. LCR clair avec lymphocytose modérée, protéinorachie inconstante ou modérée.

2. Sang et LCR doivent être adressés en période fébrile à un laboratoire spécialisé (en France à l'Institut Pasteur) pour identification du virus par culture ou PCR ou plus tard par sérologie.

Traitement

Symptomatique. Lutte anti-vectorielle et prévention des piqûres de moustique nocturne pour limiter l'épidémie.

FIÈVRES HÉMORRAGIQUES AFRICAINES

Infections virales graves et très contagieuses observées en Afrique. Mortalité élevée.

I. FIÈVRE D'ÉBOLA ET DE MARBURG

Dues à des virus du genre *Filovirus*. L'infection à virus de Marburg fut individualisée en 1967, à l'occasion de trois épidémies survenues chez des chercheurs européens travaillant en contact avec des singes venus d'Afrique. L'infection à Ébola est connue depuis les épidémies survenues en 1976 au sud Soudan et en 1995 au Zaïre. Contagiosité très élevée, par contact avec le sang (plusieurs cas dans le personnel de santé), les sécrétions des patients infectés, la promiscuité de cadavres d'animaux ou de personnes décédées (rites funéraires).

Diagnostic

Fièvre élevée, vomissements, diarrhée sanglante. Dans les formes très sévères, défaillance multiviscérale (insuffisance hépatique, rénale, coma, hémorragie) évoluant vers le décès en une semaine.

Explorations

Leucopénie et thrombopénie, cytolyse hépatique. Un test d'orientation diagnostique à partir d'échantillons de salive ou d'urines est disponible. Les prélèvements sanguins pour identification virale doivent être étudiés dans des laboratoires de haute sécurité.

Traitement

Isolement strict (bulles) dans les unités hautement spécialisées. Il n'existe pas de traitement spécifique du virus ni de vaccination.

II. FIÈVRE DE LASSA

Maladie virale, sévère, très contagieuse, heureusement peu fréquente, identifiée pour la première fois en 1969. Elle s'observe au Nigéria Libéria, Sierra Leone et probablement dans d'autres pays d'Afrique de l'est. Le virus responsable (*Arena-*

virus) a pour réservoir un rongeur. Il se transmet aisément d'homme à homme par contact avec les urines, le sang.

Diagnostic

Fièvre, douleurs musculaires, thoraciques, abdominales, vomissements, œdème de la face, épanchement pleuro-péricardique, précèdent une fréquente défaillance multiviscérale.

Explorations

Les prélèvements doivent être étudiés dans des laboratoires de haute sécurité.

Traitement

1. Isolement strict (bulles) dans les unités hautement spécialisées.
2. La ribavirine pourrait être efficace. Il n'existe pas de vaccin à ce jour.

FIÈVRE JAUNE

Syn : typhus amaril. Arbovirose due au virus Amaril. Transmission par *Aedes aegypti*. Zones intertropicales d'Afrique et d'Amérique du Sud. Incubation de 1 à 6 jours. Déclaration obligatoire.

Diagnostic

Basé sur :

1. Le début brutal par un syndrome grippal intense.
2. L'évolution en deux temps, séparés par une rémission de 24 à 48 heures : phase rouge (congestion de la face) ; phase jaune : hépatonéphrite fébrile (ictère discret, troubles digestifs, douleurs épigastriques, hématurie, oligurie, albuminurie). Décès possible (avant le 15^e jour) par hématurie, myocardite ou anurie.
3. Les formes frustes, simulant une simple grippe, sont très fréquentes.

Explorations

Sérodiagnostic, isolement du virus ou amplification génique par PCR.

Traitement

1. Symptomatique. Isolement du malade.
2. Prévention : vaccination par la souche 17 D (Rockefeller), une injection par voie SC.

FIÈVRE À PHLÉBOTOMES

Syn : fièvre des 3 jours, fièvre à papataci. Arbovirose transmise par les phlébotomes. Incubation de 2 à 6 jours. Europe et Asie entre 30° et 45° de latitude nord.

Diagnostic

Fièvre, algies diverses, asthénie, troubles digestifs ; réactions locales autour des piqûres de phlébotomes.

Guérison spontanée en 1 à 4 jours.

Explorations

Sérodiagnostic de valeur limitée. Divers phlébovirus ont été récemment identifiés.

Traitement

Symptomatique.

FIÈVRE Q

Syn. : Q fever, coxiellose, fièvre du Queensland. Cosmopolite. Agent : *Coxiella burnetii*. Anthroponose. Professions exposées : agriculteurs, vétérinaires, employés d'abattoir. Contamination par voie aérienne, cutanée ou muqueuse. Incubation de 20 jours en moyenne. Évolution souvent favorable.

Diagnostic

Trois formes cliniques aiguës : pneumopathie atypique ; fièvre prolongée isolée ; hépatite.

Une forme chronique : endocardite lente à hémocultures négatives, chez un immunodéprimé ou un porteur de prothèse vasculaire.

Complications

Méningo-encéphalite, myocardite, péricardite.

Explorations

Sérodiagnostic (immunofluorescence contre les phases I ou II de la bactérie : anticorps de phase II dans les formes aiguës, de phase I dans l'endocardite). Détection par PCR en laboratoire spécialisé.

Traitement

1. Curatif : Forme aiguë : doxycycline pendant 14 jours, ou rifampicine, fluoroquinolone pendant 15 à 21 jours. Forme chronique : doxycycline plus hydroxychloroquine pour alcaliniser les cellules contaminées.

2. Prévention : vaccination du bétail et des personnels exposés (abattoirs).

FIÈVRE RÉCURRENTE COSMOPOLITE À POUX

Épidémique (grands rassemblements humains) ; liée à *Borrelia recurrentis*, transmise par le pou (par écrasement de celui-ci sur les lésions de grattage). Réserve de virus : l'homme. Mortalité inférieure à 10 %.

Diagnostic

Début brutal : accès fébrile durant 5 à 6 jours, suivi d'une apyrexie de 7 jours en moyenne. Rechute fébrile avec symptomatologie atténuée, puis à nouveau apyrexie. Le nombre des récurrences est variable : 1 à 5. L'évolution sans traitement peut atteindre 2 mois.

Explorations

Frottis de sang et goutte épaisse : mise en évidence des *Borrelia* lors de l'accès. Inoculation au cobaye même en dehors des accès. Culture difficile sur milieu spécifique. Identification possible par PCR.

Principales complications

Neurologiques, hépatiques, oculaires, infectieuses, pulmonaires.

Traitement

1. Curatif : doxycyclines durant 15 jours.
2. Prophylaxie par épouillage.

FIÈVRES RÉCURRENTES À TIQUES

Elles sont dues à différentes *Borrelia* (*B. hispanica*, *B. persica*, *B. duttoni*), transmises par différents ormithodores (tiques), par piqûre ou par le liquide coxal. Fièvres sporadiques, à distribution géographique liée à celle du vecteur spécifique

et du réservoir (rongeurs sauvages ou porc), elles ont une gravité moindre que la fièvre récurrente à poux.

Diagnostic

1. Accès fébriles de plus en plus atténués, séparés par des intervalles de 1 à 3 semaines.

2. Évolution émaillée de rares complications particulières à chaque type : hépatonéphrite avec *B. duttoni*, méningite lymphocytaire avec *B. hispanica*, symptomatologie grave avec *B. persica*. Évolution écourtée par les antibiotiques, généralement bénigne.

Explorations

Recherche difficile dans le sang (moins de germes que dans la fièvre récurrente à poux, parfois identifiés sur une goutte épaisse prescrite pour une suspicion de paludisme). Tests par amplification génique (PCR).

Traitement

1. Curatif : doxycycline.

2. Prophylaxie : la lutte contre la tique est difficile et demande l'utilisation de répulsifs.

LÈPRE

Syn : maladie de Hansen. Agent pathogène : *Mycobacterium leprae* ou bacille de Hansen, acido-alcool-résistant. Ne peut être cultivé in vitro, peut être inoculé in vivo (coussinet plantaire de la souris, tatou). Transmission le plus souvent directe d'homme à homme. Durée d'incubation très variable pouvant atteindre plusieurs années. Répartition géographique : régions tropicales et sub-tropicales d'Asie (Indes), d'Afrique, d'Amérique latine, d'Océanie. Diminution de la prévalence depuis 1990. L'OMS dit que la lèpre est éliminée en tant que problème de santé publique, bien que soient dépistés tous les ans plus de 200 000 nouveaux cas.

La lèpre est une maladie à spectre continu. La classification histoclinique de Ridley et Jopling (1962), la plus utilisée, individualise cinq formes anatomocliniques : à chacune des extrémités du spectre (ou pôle) correspondent respectivement la forme tuberculoïde polaire (TT) et la forme lépromateuse polaire (LL). Entre ces deux formes polaires sont décrites des formes interpolaires, immunologiquement instables et susceptibles de se modifier : les formes BT, proche de la forme tuberculoïde, BL proche de la forme lépromateuse, et BB. L'évolution de l'une à l'autre, parfois brutale, définit les états réactionnels de type 1 : réversion (déplacement vers le pôle tuberculeux) ou dégradation (déplacement vers le pôle lépromateux). Les états réactionnels de type 2, ou érythème noueux lépreux, ne surviennent que chez les patients lépromateux.

La classification bactériologique de l'OMS, dont les critères ont évolué de 1982 à 1994, reconnaît deux groupes : pauci bacillaire (bactériologie négative et moins de 5 lésions), multibacillaire (bactériologie positive et 5 lésions ou plus).

I. LÈPRE INDÉTERMINÉE

Diagnostic

1. Macules de taille variable, planes, limitées, hypopigmentées ; il existe à leur niveau des troubles sensitifs (hypo-esthésie) et vasomoteurs (hypohydrose).

2. Aucune atteinte des muqueuses, des nerfs ou des viscères.

Explorations

1. Bacilloscopie au niveau des macules négatives.

2. Histopathologie non spécifique : infiltrat lympho-histiocytaire.

3. Intradermoréaction à la lépromine (Mitsuda) négative ou douteuse.

Évolution

Imprévisible.

Traitées pendant 6 mois, les lésions cutanées disparaissent en moins de 2 ans ; le malade est mis en observation sans traitement, puis considéré comme définitivement guéri 1 an plus tard.

Non traitée, la lèpre indéterminée évolue soit vers la guérison (70 % des cas), soit vers une forme déterminée cliniquement et histologiquement tuberculoïde ou lépromateuse.

Traitement

Voir ci-dessous.

II. LÈPRE TUBERCULOÏDE**Diagnostic**

1. Pas de signes généraux.

2. Lésions cutanées : peu nombreuses (moins de 5), asymétriques, hypopigmentées, et surtout hypo- ou anesthésiques aux trois modes de sensibilité ; semblables aux macules indéterminées ; lésions papulo nodulaires chez l'enfant ; plaques infiltrées avec bordures en relief.

3. Signes neurologiques (inconstants mais graves) : névrites périphériques (surtout cubital, sciatique poplitée externe, facial, radial, médian, branches du plexus cervical superficiel, nerf sus-orbitaire) ; elles sont hypertrophiques, entraînent des paresthésies et une hypoesthésie ou une anesthésie, des troubles vasomoteurs, moteurs et trophiques (peau squameuse, panaris analgésique, maux perforants plantaires). Les altérations squelettiques des extrémités, visibles sur les radiographies, sont toujours ostéolytiques.

Explorations

1. Bacilloscopie : négative dans le mucus nasal et presque toujours dans les lésions cutanées.

2. Histopathologie : granulome tuberculoïde fait de cellules épithélioïdes et de cellules géantes.

3. Léprominoréaction de Mitsuda toujours positive.

Évolution

Non traitée, apparition des lésions cutanées et nerveuses ; pronostic fonctionnel défavorable.

Traitée 6 mois : « blanchiment » des lésions après 2 ans. La lèpre tuberculoïde peut être guérie bactériologiquement, mais des séquelles redoutables peuvent grever le pronostic fonctionnel.

III. LÈPRE LÉPROMATEUSE**Diagnostic**

1. Signes généraux lors des poussées évolutives et des réactions lépreuses.

2. Lésions cutanées : nombreuses (5 ou plus, jusqu'à 100), grossièrement symétriques et bilatérales, maculeuses ou papuleuses infiltrée (léprome). Les macules lépromateuses sont petites, nombreuses, disséminées sur tout le corps, infiltrées en leur centre, mal limitées en périphérie.

Les lépromes sont plus caractéristiques : éléments papulo-nodulaires infiltrés de taille variable, saillants, cuivrés, lisses, fermes, indolores.

3. Signes neurologiques différents de ceux observés dans la forme tuberculoïde, non par leur sémiologie, mais par la topographie bilatérale et symétrique, la grande fréquence, l'évolution lente et peu sévère : névrites hypertrophiques douloureuses avec un déficit sensitivo-moteur et troubles trophiques discrets.

4. Atteinte des muqueuses quasi-constante : rhinite lépreuse avec coryza chronique et jetage purulent et hémorragique, muqueuse pituitaire inflammatoire ulcérée saignante, atteinte fréquente des cartilages et du squelette sous-jacent ; glossite, pharyngite, laryngite, toutes lésions ouvertes et contagieuses.

5. Atteintes viscérales et sensorielles : ganglions, foie, appareil génital, kératite et irido-cyclite, rein.

Explorations

1. Bacilloscopie positive : bacilles groupés en globi, abondants dans le mucus nasal, le suc dermique et les lésions cutanées.

2. Histopathologie des lépromes : infiltration granulomateuse en foyers renfermant des histiocytes, des cellules spumeuses de Virchow avec nombreux bacilles acido-alcool-résistants.

3. Léprominoréaction de Mitsuda négative.

Évolution

En l'absence de traitement, poussées successives fébriles, douloureuses, extensives, aboutissant au décès (insuffisance rénale, infection).

IV. TRAITEMENT DES TROIS FORMES DE LÈPRE

1. Médicaments actifs

a) Sulfones : 4-4-diamino-diaphénylsulfone (DDS) ou sulfone-mère, ou dapson, 100 mg/j par voie orale. Les résistances du bacille sont fréquentes.

b) Rifampicine : anti-hansénien le plus bactéricide ; 10 mg/kg, aussi efficace en une prise quotidienne que mensuelle de 600 mg (chez l'adulte). Les résistances du bacille sont très rares.

c) Clofazimine (Lamprène, 50 mg/j par voie orale) : activité anti-hansénienne modérée, mais anti-réactionnellement efficace ; induit une coloration rouge orangée de la peau réversible.

d) Ofloxacine (400 mg/j) ou moxifloxacine et minocycline (100 mg/j) peuvent remplacer la dapson et la clofazimine en cas de résistance ou d'intolérance.

Le traitement peut induire des réactions lépreuses inflammatoires. Celles-ci sont sensibles aux corticoïdes, à la thalidomide, à la clofazimine.

2. Indications thérapeutiques

a) Lèpre paucibacillaire (indéterminée, BT, TT) : bithérapie (dapson, rifampicine) pendant 6 mois.

b) Lèpre multibacillaire (BB, BL, LL) : trithérapie (dapson, rifampicine, clofazimine) pendant 1 an au moins, 2 ans de préférence.

MÉLIOÏDOSE

Maladie infectieuse localisée au sud-est asiatique. Agent pathogène : bacille de Whitmore ou *Malleomyces pseudomallei*. L'homme s'infecte dans la boue contenant des déjections de rats.

Diagnostic

Le plus souvent, pneumopathie aiguë, fébrile, d'évolution mortelle. Parfois, abcès multiples d'évolution traînante.

Explorations

Séro-agglutination ; déviation du complément. Découverte du bacille par culture dans l'expectoration, le sang, l'urine ou le pus des abcès.

Traitement

Association antibiotique : thiamphénicol, cotrimoxazole, doxycyclines.

PESTE

Agent pathogène : *Yersinia pestis* (bacille de Yersin). Réservoir : rongeurs. Transmission par la puce. Foyers endémiques en Asie occidentale, Russie, Afrique centrale, Madagascar, Amérique. Incubation de 4 à 6 jours. Désinfection et déclaration obligatoires. Mesures sanitaires.

Diagnostic

1. Formes classiques avec bubon suppuré généralement inguinal ou avec atteinte broncho-pneumonique primitive (peste bubonique et peste pulmonaire). Atteinte sévère de l'état général.

2. Formes septicémiques avec ou sans état de choc ; signes hémorragiques.

Explorations

Hémoculture. Recherche du bacille dans les ganglions ou l'expectoration. Test de diagnostic rapide sur bandelette disponible (Institut Pasteur).

Traitement

1. Curatif : les antibiotiques ont considérablement modifié le pronostic et l'évolution de cette maladie : sulfamides ou streptomycine pendant 8 à 10 jours.

2. Prophylaxie : vaccination (voir p. 353). Mesures sanitaires internationales. Dératisation. DDT.

PIAN

Tréponématose non vénérienne, endémique dans certaines régions tropicales, chaudes et humides d'Amérique latine, d'Afrique noire, d'Asie et d'Océanie. Agent pathogène : *Treponema pertenue*. Transmission d'homme à homme par contact direct.

Diagnostic

Évolution en trois périodes :

1. Période primaire

Chancre pianique : ulcération de taille variable non indurée, prurigineuse, siégeant aux membres inférieurs et s'accompagnant d'adénopathies satellites ; il peut guérir en laissant une cicatrice achromique, mais plus souvent il se « pianomise ».

2. Période secondaire

Trois semaines après le chancre, des pianomes apparaissent : pianome cutané (lésion papillomateuse végétante, siégeant en un point quelconque du corps), pianome des muqueuses (inconstant). Les pianides s'associent ou succèdent aux pianomes (lésions sèches papuleuses squameuses). Les ostéo-péri-ostites précoces frappent les os longs, les phalanges (polydactylite), les os propres du nez qui s'hyper-trophient (gouridou ou ngoundou).

3. Période tertiaire (pian tardif)

Après plusieurs années de guérison apparente, peuvent apparaître des péri-ostites et des ostéites douloureuses et invalidantes avec épais-sissement de la corticale et lésions médullaires d'aspect géodique, une rhinopharyngite ulcéreuse et mutilante (gangosa) pouvant aboutir à la destruction totale du massif facial, des nodosités juxta-articulaires sclérogommeuses de taille variable. Manifestations cardiovasculaires et neurologiques sont constamment absentes.

Explorations

Découverte de *Treponema pertenue* dans la sérosité prélevée après grattage des lésions (chancre et pianome surtout). La sérologie syphi-litique (TPHA, VDR, FTA abs) se positive au début de la phase secon-daire et reste ensuite positive.

Traitement

Pénicillinothérapie : une injection IM de benzathine-benzylpénicilline (2 400 000 UI chez l'adulte, 600 000 à 2 400 000 UI chez l'enfant) suffit.

RICKETTSIOSES

Groupe de maladies ayant des caractères communs : leurs agents sont des ric-kettsies ; leurs vecteurs sont des arthropodes d'espèce variable ; leur symptoma-tologie associe fièvre, éruption et tufhos plus ou moins intenses ; les cyclines sont le traitement de base.

On distingue des rickettsioses cosmopolites (typhus historique, typhus murin) et des rickettsioses « exotiques », dont certaines ont étendu leur cadre géogra-phi-que (groupe « bouton-neux pourpré » avec fièvre pourprée des Montagnes rocheuses, rickettsiose varicelliforme, fièvre boutonneuse du bassin méditerra-néen ; rickettsioses asiatiques : fièvre fluviale du Japon ; typhus des savanes afri-caines, scrub typhus australien).

TYPHUS EXANTHÉMATIQUE

Typhus historique à *Rickettsia prowazeki*. Vecteur : le pou de corps. Épidé-mique (circonstances de catastrophe) en Afrique (Burundi en 1993), Asie, Amé-rique. Mortalité de 5 à 20 %. Immunisant. Maladie de Brill-Zinsser : résurgence sporadique en général bénigne, fréquente en Amérique du Nord.

Diagnostic

Évoqué sur :

1. Un syndrome infectieux sévère.
2. Un exanthème maculeux parfois purpurique.
3. Un tufhos.

L'évolution sous traitement est favorable.

Explorations

Le sérodiagnostic par immunofluorescence se positive dès le 5^e jour (IgM). Isolement de la rickettsie par culture. On utilise aussi la mise en évidence de l'ADN par PCR.

Principales complications

Précoces : myocardite et surinfections. Tardives : risque de neuropathies périphériques transitoires et d'artérite des membres inférieurs.

Traitement

1. Le traitement curatif associe antibiotique (doxycycline : 3 à 4 mg/kg/j durant 15 jours) et réhydratation.

2. Prophylaxie : vaccination des sujets contacts ; épouillage et isolement des malades.

TYPHUS MURIN

Typhus endémique. Agent : *Rickettsia typhi*, transmis par la puce du rat. Incubation de 7 à 14 jours. Mortalité nulle. Bassin méditerranéen, mais cosmopolite. Immunité croisée avec le typhus historique.

Diagnostic

Syndrome fébrile et céphalées durant 7 à 14 jours. Au 5^e jour, exanthème dans 50 % des cas. Complications exceptionnelles. Évolution favorable raccourcie par les antibiotiques.

Explorations

Mêmes méthodes que pour le typhus épidémique. Pas de distinction facile avec le typhus historique.

Traitement

Doxycycline ou thiamphénicol (voir Typhus exanthématique ci-dessus).

FIÈVRE POURPRÉE DES MONTAGNES ROCHEUSES

Proche des rickettsioses sud-américaines. Agent : *Rickettsia rickettsii*, transmis par des tiques de rongeurs. Incubation : 3 à 12 jours. Amérique. Évolution transformée par les antibiotiques.

Diagnostic

Syndrome fébrile majeur. Exanthème très purpurique. Signes neurologiques.

Explorations

Agglutination de souches connues de rickettsies par le sérum du malade.

Principales complications

Rénales et vasculaires.

Traitement

1. Curatif : chloramphénicol ou cyclines et réhydratation (voir Typhus exanthématique ci-dessus).

2. Préventif : vaccin de Parker ou vaccin tué : 1 ml par voie SC 3 fois à 8 jours d'intervalle ; protège contre l'ensemble des rickettsioses américaines. Lutte contre les tiques.

FIÈVRE BOUTONNEUSE MÉDITERRANÉENNE ET AFRICAINE

Cosmopolite, pourtour méditerranéen, dont le sud de la France, due à *Rickettsia conori*, transmise par une tique du chien. Pronostic très amélioré par les antibiotiques qui écourtent la maladie et diminuent les risques cardiovasculaires ou neurologiques. On en rapproche la « tick bite fever » et le tick typhus (Kenya, Afrique du sud), due à *Rickettsia africae*.

Diagnostic

1. Escarre d'inoculation noirâtre (tache noire).
2. Syndrome fébrile 6 à 15 jours plus tard.
3. Au 5^e jour de la phase d'état, exanthème maculo-papuleux évoluant par poussées successives et disparaissant en 12 jours.
4. La forme liée à *R. africae* se distingue par le caractère multiple des lésions d'inoculation (plusieurs « taches noires »), les adénopathies satellites, l'absence d'exanthème.

Explorations

Thrombopénie et leucopénie au début, puis polynucléose, cytolysé hépatique. Les immunodiagnostic par immunofluorescence de *R. conori* et *R. africae* sont spécifiques.

Traitement

1. Curatif : doxycycline 200 mg/j pendant 7 jours. Fluoroquinolones (ciprofloxacine, 5 jours). Macrolides (josamycine, 8 jours).
2. Prophylaxie : lutte contre les piqûres de tiques.

TYPHUS DES BROUSSAILLES

Syn : fièvre fluviale du Japon, Tsutsugamushi. Type des rickettsioses transmises par thrombididés. Agent : *Orientia tsutsugamushi*. Extrême-Orient. Vecteur : larve de *Thrombicula*. Réservoir de virus : rongeur. Incubation de 10 à 15 jours. Mortalité réduite par les antibiotiques.

Diagnostic

Basé sur :

1. Une fièvre élevée durant 10 jours avec polyadénopathie, escarre peu douloureuse.
2. Une éruption apparaissant du 4^e au 7^e jour ; parfois confluent, souvent purpurique, inconstante.
3. Un tufus parfois.

Évolution autrefois longue (3 semaines), souvent mortelle (40 %), avec complications cardiovasculaires, pulmonaires.

Explorations

Séro-agglutination spécifique de la souche en cause.

Traitement

1. Curatif : doxycyclines.
2. Prévention par vaccins polyvalents (du fait de l'individualité des souches) et par la destruction des vecteurs.

Parasitoses

par M. Danis

I. PARASITOSE AUTOCHTONES

BOTHRIOCÉPHALOSE

Tœniasis dû à *Diphyllobothrium latum*. Ingestion de poisson d'eau douce parasité, contenant des larves plérocercoides, consommé cru ou fumé. Région de lacs : recrudescence depuis 2004 dans les lacs alpins.

Diagnostic

Voir Tœniasis à *T. saginata*, p. 814.

Explorations

Hyperéosinophilie sanguine. Présence d'œufs dans les selles.

Principale complication

Anémie macrocytaire.

Traitement

Niclosamide ou praziquantel.

CRYPTOSPORIDIOSE

Protozoose du groupe des coccidies commune à l'homme et à de nombreux animaux vertébrés et invertébrés (veaux, chevreux, moutons, chats, chiens, oiseaux). Contamination par ingestion d'ocystes de *Cryptosporidium*, sporulés et infestants dès leur émission dans les selles.

Diagnostic

1. Chez un sujet sain, l'infection est responsable d'une gastro-entérite banale avec guérison spontanée en 15 jours.

2. Chez le sujet immunodéprimé (en particulier SIDA), diarrhée sévère cholériforme et prolongée (6 mois et plus si l'immunodépression persiste) avec parfois d'autres localisations (biliaire et bronchique).

Explorations

Examen coprologique avec techniques adaptées pour mettre en évidence les ocystes de *Cryptosporidium* (5 µm) : technique de Ziehl-Nielsen modifiée par Henricksen ; méthode de flottation.

Traitement

La nitazoxanide disponible uniquement par ATU nominative est efficace chez les immunocompétents et améliore transitoirement les immunodéprimés. Les antibiotiques de la famille des rifamycines semblent efficaces même chez l'immunodéprimé (rifaximine, rifampicine).

MICROSPORIDIOSES

Parasitoses dues à un protiste à prolifération intracellulaire libérant des spores responsables de la dissémination. Deux espèces principales sont responsables de troubles digestifs graves chez le sujet fortement immunodéprimé (SIDA) : *Enterocytozoon bieneusi* et *Encephalytozoon intestinalis*.

Diagnostic

1. Diarrhée fugace ou asymptomatique chez le sujet normal immuno-compétent.
2. Diarrhée prolongée très invalidante chez l'immunodéprimé profond (SIDA avec taux de lymphocytes CD4 < 100/mm³).

Explorations

1. L'examen des selles utilisant des techniques de coloration très spécifiques révèle difficilement des spores de très petite taille.
2. Le marquage par anticorps monoclonaux ou la technique de PCR permettent de distinguer les espèces.
3. La microscopie électronique sur biopsie intestinale est longtemps restée la méthode de référence.

Traitement

Albendazole pour *Encephalytozoon intestinalis* ; fumagiline pour *Enterocytozoon bieneusi*.

TÆNIASIS À T. SAGINATA

Helminthiase cosmopolite. Transmission par ingestion de viande de bœuf peu cuite contaminée (cysticerques de *Taenia saginata*).

Diagnostic

Troubles digestifs : nausées, anorexie ou boulimie ; troubles du transit. Émission active d'anneaux surtout en dehors des selles.

Explorations

Hyperéosinophilie sanguine modérée. Identification des anneaux émis ou des embryophores au Scotch-test anal.

Traitement

Niclosamide, voir p. 258. Praziquantel, voir p. 296.

TÆNIASIS À T. SOLIUM

Helminthiase devenue exceptionnelle en France ; retrouvée en Europe centrale, dans la péninsule ibérique, en Amérique latine. Transmission par ingestion de viande de porc peu cuite contaminée par des cysticerques de *Taenia solium*. Les anneaux de *T. solium* sont émis avec les selles ; en lysant, après régurgitation de l'intestin vers l'estomac des anneaux de ce ténia, l'homme peut contracter une cysticercose (voir ci-dessous).

Diagnostic et traitement

Voir Téniasis à *T. saginata*, ci-dessus.

TÆNIASIS À HYMENOLEPIS NANA

Helminthiase cosmopolite mais prédominant en pays chauds. Contamination par ingestion d'œufs embryonnés. Possibilité d'auto-réinfestation.

Diagnostic

Troubles digestifs.

Explorations

Hyper-éosinophilie. Découverte des œufs dans les selles.

Traitement

Niclosamide, prolonger le traitement 1 semaine avec la moitié de la dose du 1^{er} jour. Praziquantel, en 1 seule prise (voir p. 296).

CYSTICERCOSE

Syn : ladrerie. Parasitisme de l'homme par la larve du ténia de porc, *Taenia solium*. Répartition géographique : Europe centrale, péninsule ibérique, Amérique latine, Océan Indien. L'homme peut héberger en même temps le ténia adulte dans son intestin et les larves cysticerques dans l'œil, le système nerveux, les muscles, la peau.

Diagnostic

Symptômes variables en fonction des localisations : troubles oculaires, crises convulsives avec, sur la radiographie du crâne, des calcifications, des nodules sous-cutanés.

Explorations

Examen tomodensitométrique du cerveau ou IRM. Test immunologique, en particulier du LCR. Biopsie d'un élément sous-cutané.

Traitement

Chirurgie d'exérèse à discuter en cas de localisation oculaire ou neuro-méningée. Albendazole en cures de 8 jours voir p. 16 ou praziquantel en cure de 15 jours voir p. 296. Associer un corticoïde au début s'il existe une localisation cérébrale.

CÉNUROSE

Parasitisme rare de l'homme par la forme larvaire (le cénure) de ténias du chien.

Diagnostic

1. La cénurose sous-cutanée, due à la larve de *Taenia serialis*, réalise une tumeur sous-cutanée bénigne.

2. la cénurose cérébrale, due à la larve de *Taenia multiceps*, provoque une tumeur diffuse maligne et récidivante.

Explorations

Hyperéosinophilie dans le sang et le liquide céphalorachidien.

Traitement

Aucun traitement médical ; neurochirurgie souvent décevante.

HYDATIDOSE

Syn : kyste hydatique, échinococcose hydatique. Parasitisme de l'homme par la larve (hydatide) du ténia échinocoque du chien, *Echinococcus granulosus*. L'homme (ou le mouton) se contamine au contact de chiens porteurs de ténia échinocoque, en ingérant les embryophores qui souillent leur pelage. Répartition géographique : parasitose cosmopolite, surtout observée dans les régions d'élevage

(Australie, Argentine, Afrique du Nord et de l'Est, Chypre, Espagne, Uruguay, Nouvelle-Zélande, Islande).

Les localisations hépatiques et pulmonaires sont les plus fréquentes (voir Kyste hydatique du foie et Kyste hydatique du poumon ci-dessous). D'autres localisations sont possibles : myocarde gauche, cerveau, rate, rein, muscles, os du bassin et du rachis (compression médullaire).

KYSTE HYDATIQUE DU FOIE

Diagnostic

Le kyste non compliqué est souvent latent et le diagnostic est posé soit à l'occasion d'une complication, soit lors de la découverte d'une hépatomégalie régulière et non douloureuse.

Explorations

1. Exploration fonctionnelle du foie : normale en l'absence de complication.

2. Éosinophilie sanguine modérée ou absente, sauf en cas de fissuration du kyste.

3. Tests immunologiques : hémagglutination et immunoélectrophorèse (arc spécifique) ou électrosynérèse ou immunoempreinte.

4. Échographie ou tomodensitométrie : structure liquidienne, image kystique hypodense.

5. Radiographie sans préparation : calcifications ; artériographie : zone avasculaire.

6. Ponction formellement contre-indiquée (dissémination et réaction anaphylactique pouvant être mortelle), sauf à titre de technique opératoire : ponction évacuatrice suivie d'injection-aspiration.

Principales complications

1. Rupture : dans les voies biliaires (ictère obstructif, angiocholite) dans le péritoine (dissémination péritonéale).

2. Infection, secondaire à une rupture dans les voies biliaires : tableau d'abcès du foie.

Traitement

Ablation chirurgicale à discuter en fonction de la localisation. L'intérêt d'un traitement pré- et post-opératoire par albendazole n'est plus discuté.

KYSTE HYDATIQUE DU POUMON

Localisation moins fréquente (15 %) ; elle est soit secondaire à un kyste du foie, soit primitive.

Diagnostic

Souvent latent, le kyste est découvert lors d'un examen radiologique systématique : opacité arrondie intra-parenchymateuse, homogène, unique ou multiple.

Principales complications

Rupture brutale provoquant une vomique de liquide clair avec débris parasitaires, fissuration et infection avec hémoptysies abondantes.

Radiologiquement, apparition d'un croissant clair supérieur ou d'une image hydro-aérique.

Traitement

Exérèse encadrée par un traitement par albendazole.

**ÉCHINOCOCCOSE ALVÉOLAIRE
OU MULTILOCULAIRE**

Parasitisme de l'homme par la larve du ténia échinocoque du renard, *Echinococcus multilocularis*. L'homme se contamine en ingérant les fruits sauvages souillés ou en dépeçant un renard. La larve détermine une tumeur hépatique anfractueuse et racémeuse. Répartition géographique : Bavière-Tyrol, Alaska, Sibérie ; en France : Est, Savoie et Massif Central. Évolution mortelle.

Diagnostic

Hépatomégalie irrégulière, douloureuse, altération sévère de l'état général, souvent ictère.

Explorations

Imagerie par scanner : lésions hétérogènes, hyper- et hypodenses, irrégulières, racémeuses (aspect d'un cancer secondaire du foie). Immunodiagnostic avec immuno-empreinte pour différencier du kyste hydatique. La biopsie chirurgicale confirme le diagnostic.

Traitement

Albendazole : un traitement prolongé stabilise l'évolution. L'exérèse complète de la larve passe souvent par la réalisation d'une greffe hépatique.

ANKYLOSTOMOSE

Helminthiase intestinale due à *Ancylostoma duodenale* ou à *Necator americanus*. Contamination par passage transcutané de la larve infestante. Rare en Europe (microclimats des mines), fréquente en pays chauds et humides (Antilles, Amérique latine, certaines vallées du Maghreb, Afrique tropicale et subtropicale, Asie).

Diagnostic

Souvent latente chez l'adulte.

1. Troubles digestifs : duodénite.
2. Troubles cutanés : gourme des mineurs : érythème prurigineux.
3. Troubles pharyngo-laryngés : catarrhe des gourmes.

Explorations

Hyperéosinophilie sanguine. Présence d'œufs dans les selles.

Principales complications

Anémie hypochrome hyposidérémique, surtout chez l'enfant, la femme enceinte, l'adulte carencé.

Traitement

Embonate de pyrantel, flubendazole, albendazole (Zentel).

ANGUILLULOSE

Syn : strongyloïdose. Helminthiase intestinale due à *Strongyloides stercoralis*. Contamination par passage transcutané de la larve infestante vivant dans la terre

humide. Fréquente dans les pays chauds et humides (Antilles, Afrique tropicale et subtropicale, Afrique du Nord, péninsule ibérique, Italie du sud, Balkans, Proche Orient, Sud-Est asiatique). L'affection se pérennise par un cycle d'auto-réinfestation.

Diagnostic

1. Troubles digestifs en cas d'infestation importante.
2. Rarement manifestations allergiques : urticaire, larva currens.
3. Risque d'anguillulose maligne chez les sujets soumis à une corticothérapie prolongée.

Explorations

1. Hyperéosinophilie prolongée, ondulante.
2. Découverte des larves dans les selles, à l'examen direct, après technique d'extraction de Baermann.

Traitement

Albendazole, ivermectine.

ASCARIDIOSE

Helminthiase intestinale due à *Ascaris lumbricoides*. Contamination par ingestion d'œufs embryonnés, avec les aliments. Cosmopolite.

Diagnostic

1. Latence fréquente.
2. Syndrome de Löffler, manifestations allergiques à la phase d'invasion.
3. Troubles neuro-méningés (tics, troubles du caractère).
4. Troubles digestifs.

Explorations

1. Hyperéosinophilie rapidement décroissante.
2. Anticorps apparaissant parfois à la phase d'invasion.
3. Découverte d'œufs dans les selles à partir du 60^e jour. Présence du ver (20 cm) dans les selles.

Principales complications

Occlusion intestinale, péritonite, angiocholite, pancréatite.

Traitement

Embonate de pyrantel. Flubendazole, albendazole.

TRICHINOSE

Helminthiase intestinale due à *Trichinella spiralis* dont les larves s'enkystent dans les muscles striés de l'homme ou de l'animal-hôte. Contamination par ingestion de viande parasitée mal cuite, porc essentiellement, exceptionnellement cheval. Répartition géographique : Europe centrale, Amérique du Nord, Inde. Très rare en France. Petites épidémies.

Diagnostic

1. Incubation de quelques jours. Diarrhée, fièvre élevée en plateau, altération de l'état général, myalgies, œdèmes, manifestations allergiques.
2. Fréquence des formes frustes ou asymptomatiques.

Examens complémentaires

1. Hyperleucocytose avec hyperéosinophilie élevée. Réactions sérologiques (immunofluorescence indirecte, immunoempreinte).
2. Biopsie musculaire.

Principales complications

Déshydratation aiguë (diarrhée), encéphalite, myocardite, néphropathies, hémoptysies.

Traitement

Corticothérapie discutée à la phase aiguë. Albendazole, efficace en administration précoce.

TRICHOCÉPHALOSE

Helminthiase cosmopolite banale due à *Trichuris trichiura*, non pathogène sauf en cas d'infestation intense ou de terrain débilité.

Diagnostic

Découverte par la présence d'œufs de trichocéphales dans les selles.

Traitement

Flubendazole.

SYNDROMES DE LARVA MIGRANS VISCÉRALE

Liés à la migration de parasites en impasse chez l'homme : toxocarose, ménin-gite à éosinophiles, anisakidose (voir ci-dessous).

TOXOCAROSE

Syndrome déterminé par la migration dans l'organisme humain de larves d'ascaris du chien, *Toxocara canis*. L'homme se contamine généralement dans l'enfance, en ingérant des œufs embryonnés de *T. canis* qui souillent le sol et le pelage des chiens. Ces larves non adaptées à l'hôte gagnent le foie, le poumon ou d'autres organes et y provoquent des phénomènes réactionnels de type granulomateux.

Diagnostic

1. Surtout chez un enfant de 1 à 4 ans : fièvre, amaigrissement, hépato-splénomégalie, signes pulmonaires avec infiltrat, éruptions cutanées et parfois convulsions.
2. Souvent asymptomatique.
3. Localisation oculaire tardive sous forme d'un granulome rétinien (rare).

Explorations

1. Hyperéosinophilie considérable jusqu'à $100\,000/\text{mm}^3$, diminuant très lentement.
2. Hypergammaglobulinémie.
3. Examen parasitologique des selles négatif.
4. Diagnostic indirect par méthodes immunologiques.

Traitement

Diéthylcarbamazine, albendazole, et corticothérapie sont utilisés avec des résultats assez décevants.

MÉNINGITE À ÉOSINOPHILES

Syn : angiostrongylose. Syndrome neuro-méningé déterminé par l'égarement chez l'homme de larves d'*Angiostrongylus cantonensis*, nématode parasite du rat dont les larves passent par divers mollusques. Répartition géographique : Extrême-Orient, Australie, surtout Polynésie. La contamination se fait par ingestion de crevettes ou de mollusques.

Diagnostic

Syndrome méningé fébrile avec paresthésies, parésie et paralysie faciale. Évolution favorable en quelques semaines.

Explorations

Albuminorachie augmentée, pléiocytose avec fort pourcentage de polynucléaires éosinophiles dans le LCR.

Traitement

Symptomatique ou essayer l'albendazole.

ANISAKIDOSE

Syn : anisakiase. Évolution accidentelle dans l'organisme humain d'une larve de nématode parasitant divers poissons de mer dont le hareng. L'homme se contamine par ingestion de harengs crus.

Diagnostic

Douleurs abdominales pseudo-ulcéreuses, syndrome occlusif, péritonite.

Explorations

Diagnostic indirect par méthodes immunologiques. L'examen anatomo-pathologique de la lésion intestinale révèle un granulome à corps étranger centré par une larve.

Traitement

Endoscopique ou chirurgical ou essayer l'albendazole.

SYNDROME DE LARVA MIGRANS CUTANÉE

Syn : larbish, dermatite linéaire rampante vermineuse, *creeping disease*. Syndrome déterminé par la migration dans l'épiderme de larves d'ankylostomides d'animaux (chien, chat, bétail). Affection observée surtout dans les pays chauds. Les larves pénètrent activement la peau à l'occasion d'un contact suffisamment prolongé de celle-ci avec un sol souillé de déjections animales (plages des pays chauds).

Diagnostic

En quelques jours apparaissent un ou plusieurs cordons serpigineux de 1 à 2 mm de large progressant de 1 à 3 cm/j ; le cordon est très prurigineux, à son extrémité antérieure, il est simplement papuleux, devient vésiculeux avant de se couvrir d'une croûte.

Explorations

L'éosinophilie sanguine est inconstante. Le diagnostic est clinique.

Traitement

Guérison spontanée variant de 15 jours à plusieurs mois ; elle est accélérée par l'administration d'albendazole, ou mieux d'ivermectine.

OXYUROSE

Helminthiase banale. Cosmopolite. Contamination par ingestion d'œufs. Auto-réinfestation possible. Affection souvent familiale.

Diagnostic

Prurit anal. Parfois troubles digestifs ou du comportement chez l'enfant.

Explorations

Hyperéosinophilie modérée. Scotch-test anal : présence d'œufs embryonnés. Vers adultes dans les selles (1 cm).

Traitement

1. Contre l'auto-réinfestation : hygiène des mains et des ongles.
2. Embonate de pyvinium. Embonate de pyrantel, flubendazole : deux cures familiales à 15 jours d'intervalle.

GIARDIOSE

Syn : lambliaze. Protozoose intestinale cosmopolite, fréquente en climat tropical, due à un flagellé, *Giardia intestinalis*. Contamination par ingestion de kystes dans l'eau de boisson, les fruits ou les légumes crus ; dans l'intestin, ces kystes donnent des formes végétatives.

Diagnostic

Symptômes variables dans leur groupement et leur intensité :

1. Ballonnements abdominaux post-prandiaux, anorexie, nausées, diarrhée aiguë.
2. Plus tard, diarrhée rebelle ou constipation chronique, douleurs abdominales, épigastriques ou pseudo-vésiculaires.
3. Stéatorrhée et malabsorption en cas d'infestation intense.

Explorations

Recherche des formes végétatives mobiles dans les selles liquides ou dans le liquide de tubage duodénal. Recherche des kystes dans les selles solides par méthodes de concentration.

Traitement

Métronidazole, tinidazole, secnidazole ou albendazole.

BABÉSIOSE

Syn : piroplasmose. Parasitose sanguicole transmise à l'homme par les tiques de bovidés en Europe (*Babesia bovis* ou *B. divergens*) ou, en Amérique du Nord, par celles des rongeurs (*Babesia microti*). Gravité particulière chez les sujets splénectomisés (voir Asplénie, p. 688).

Diagnostic

1. État fébrile et myalgique aigu.
2. Signes d'hémolyse aiguë : hémoglobinurie, ictère, anémie.
3. Risque évolutif majeur d'anurie par néphrite tubulo-interstitielle aiguë et de décès si le patient est asplénique.

Explorations

Le frottis sanguin montre la présence du parasite dans les hématies. L'aspect est proche quoique différent de celui des formes intra-érythrocytaires de *Plasmodium falciparum*.

Traitement

L'exsanguinotransfusion atténue la parasitémie. L'association de quinine (600 mg, 3 fois par jour, per os) et de dalacine (600 mg, 4 fois par jour, par voie IV) est efficace.

TOXOPLASMOSE ACQUISE

Protozoose due à *Toxoplasma gondii*. Transmission dans les formes acquises par ingestion de viande peu cuite contaminée ou de crudités souillées par des excréments de chat ; le passage transplacentaire du parasite lors d'une forme acquise de la mère pendant la grossesse crée un risque de toxoplasmose congénitale (voir Toxoplasmose pendant la grossesse, p. 1404 et Embryofœtopathies, p. 1441).

Diagnostic

1. Latence totale habituelle. Polyadénopathies surtout cervicales d'évolution subaiguë. Rarement fièvre, asthénie, exanthème. Évolution favorable.

2. Possibilité de toxoplasmose cérébrale grave au cours du SIDA (voir Encéphalites, p. 1179) : céphalées, fièvre, crises convulsives ou syndrome déficitaire. L'examen tomodensitométrique montre des images hypodenses mal limitées et souvent multiples.

3. Chorioretinite toxoplasmique voir p. 1502, qui traduit la reviviscence de kystes latents de la rétine, généralement contractés lors d'une toxoplasmose congénitale passée inaperçue.

Explorations

1. Hémogramme : mononucléose hyperbasophile.

2. Apparition des anticorps IgM spécifiques (test de Remington, ELISA, Immunocapture), puis élévation du taux des anticorps IgG à deux prélèvements successifs (immunofluorescence, ELISA).

3. Séroconversion chez une femme enceinte : ponction du liquide amniotique et PCR toxoplasmose + inoculation à la souris pour affirmer l'infection fœtale.

Traitement

1. Curatif dans les formes sévères, avec atteinte oculaire et chez les femmes enceintes : sulfamides, pyriméthamine voir p. 305. Spiramycine chez une femme enceinte en l'attente de la confirmation de l'infection fœtale.

2. Préventif en cas de SIDA : cotrimoxazole 160/800 mg par jour. En cas d'allergie, association de Dapsone 50 mg/j, de Pyriméthamine 50 mg et d'acide folinique 25 mg une fois par semaine.

TRICHOMONASE

Protozoose vénérienne fréquente et cosmopolite due à un flagellé, *Trichomonas vaginalis*.

Diagnostic

1. Chez la femme : vaginite subaiguë ou chronique avec leucorrhées abondantes, blanchâtres et spumeuses ou glaireuses, prurit vulvaire et dyspareunie ; cervicites, salpingites, urétrites, cystites sont plus rares.

2. Chez l'homme : souvent latente ; peut déterminer une urétrite, une balanite.

Explorations

Mise en évidence des *Trichomonas* dans les sécrétions vaginales et urétrales examinées à frais ou après coloration. On peut retrouver ce parasite dans le culot de centrifugation des urines.

Traitement

Tinidazole ou métronidazole ; chez la femme, traitement local associé à 1 comprimé gynécologique matin et soir de métronidazole. Traiter simultanément le ou les partenaires.

DISTOMATOSE HÉPATIQUE

Agent infectant en France : *Fasciola hepatica*. Hôte intermédiaire : un mollusque, *Limnaea*. Hôte définitif : le mouton (ou l'homme). Contamination habituelle par ingestion de cresson sauvage. Premiers signes 10 à 60 jours après la contamination.

Diagnostic

1. Phase d'invasion : fièvre, douleurs de l'hypocondre droit, hépatomégalie, urticaire ou dermographisme.

2. Phase d'état : douleurs de l'hypocondre droit ; ictère et angiocholite possibles en cas de surinfection.

Explorations

1. Éosinophilie, augmentation des phosphatases alcalines.

2. Sérodiagnostic par hémagglutination et immunoélectrophorèse (arc spécifique). Recherche d'œufs dans les selles et la bile à la phase d'état.

Traitement

Triclabendazole, disponible à l'hôpital.

II. PARASITOSEs EXOTIQUES

AMIBIASE

Protozoose fréquente dans les pays chauds, rencontrée parfois dans les zones tempérées où elle est plus souvent importée qu'autochtone. L'agent pathogène, *Entamoeba histolytica*, revêt deux aspects :

1. Forme végétative à potentiel hématophage, pathogène (*E. histolytica*), retrouvée chez les dysentériques, dans les glaires sanglantes, au niveau des abcès de la paroi colique (voir Amibiase intestinale, ci-dessous) et des abcès hépatiques (voir Amibiase hépatique, p. 825) ou pulmonaires (voir Amibiase pulmonaire, p. 825).

2. Kystes arrondis et immobiles, forme de résistance et de transmission habituelle.

On ne peut pas distinguer au microscope les formes végétatives non hématophages et les kystes d'*E. histolytica* de ceux d'une autre espèce *Entamoeba dispar*, non pathogène, beaucoup plus fréquente chez des porteurs sains. Seules des techniques antigéniques ou de PCR permettent de les séparer.

AMIBIASE INTESTINALE

Diagnostic

1. Forme aiguë : dysenterie (6 à 10 évacuations/j, afécale, faite de glaires striées de sang), épreintes, ténésme ; état général conservé ; température normale ou inférieure à 38 °C.

2. Il existe des formes atténuées (diarrhée douloureuse), des formes suraiguës.

Explorations

1. Hémogramme normal (pas d'éosinophilie).

2. Rectoscopie : muqueuse plus ou moins inflammatoire avec ulcérations en coup d'ongle recouvertes d'un mucus dans lequel on recherche les amibes.

3. Examen coprologique : présence d'amibes mobiles, hématophages (*Entamoeba histolytica*).

4. Immunodiagnostic (immunodiffusion, immunofluorescence, test au latex) : taux faibles lors des localisations intestinales pures.

Principales complications

En l'absence de traitement : succession de poussées aiguës, puis colite chronique. Redouter les localisations viscérales. L'amœbome, tumeur granulomateuse bénigne du colon simulant un cancer, est exceptionnel.

Traitement

1. Traitement d'attaque par un amœbicide tissulaire au choix : métronidazole (1,50 g à 2 g pendant 7 à 10 jours, IV ou en prises fractionnées, par voie orale), tinidazole (1,50 g à 2 g/j pendant 2 à 5 jours, par voie orale), secnidazole (2 g/j pendant 1 à 3 jours).

2. Traitement complémentaire par amœbicide de contact, administré per os : quinoléine non iodée (tiliquinol-tilbroquinol).

3. Médicaments adjuvants : pansements intestinaux, adsorbants (charbon végétal), antispasmodiques.

4. Les porteurs sains de kystes, disséminateurs de l'amibiase, doivent être traités par les amœbicides de contact (tiliquinol-tilbroquinol).

AMIBIASE HÉPATIQUE

Due au développement dans le foie d'*Entamoeba histolytica*.

Diagnostic

Basé sur :

1. Une hépatomégalie douloureuse. La douleur est exagérée ou révélée par la percussion ou l'ébranlement.
2. Une fièvre irrégulière ou en plateau, élevée.
3. Les antécédents intestinaux : à rechercher jusqu'à des années auparavant. Peuvent manquer complètement.
4. La réponse au traitement d'épreuve.
5. La démonstration du pus amibien caractéristique par ponction échoguidée.

Explorations

1. Hyperleucocytose ($10\,000$ à $15\,000/\text{mm}^3$) et polynucléose neutrophile (70 à 80 %) ; pas d'éosinophilie ; vitesse de sédimentation augmentée.
2. L'exploration fonctionnelle hépatique peut montrer une cholestase incomplète.
3. Recherche d'amibes et de kystes dans les selles : très instamment positive.
4. Immunodiagnostic : hémagglutination, électrosynérèse, immunofluorescence ou test au latex : fortement positifs.
5. Radiographie de l'abdomen : augmentation de la taille du foie, voussure du bord supérieur.
6. Échographie ou tomodensitométrie : zone hypo-échogène ou hypodense.

Principales complications

1. Rupture dans les poumons, les bronches, la plèvre, le péritoine, le péricarde.
2. Infection secondaire, donnant un abcès à pyogènes (prostration, fièvre élevée, hyperleucocytose plus marquée).

Traitement

1. Médical : métronidazole (1,5 à 2 g/j pendant 10 jours) ; tinidazole (1,5 à 2 g/j pendant 3 à 5 jours) ou secnidazole particulièrement efficaces dans cette localisation.
2. S'il persiste des signes cliniques 4 à 6 jours après le début du traitement et si un volumineux abcès est démontré par l'échographie : ponction-aspiration sous échographie (pus chocolat).
3. En cas d'échec de ces deux méthodes : intervention chirurgicale.
4. Traitement systématique de l'amibiase intestinale par amœbicide de contact (tiliquinol-tilbroquinol).

AMIBIASE PULMONAIRE

L'abcès est primitif, hémotogène ou plus souvent secondaire à un abcès hépatique de la convexité ayant migré à la base droite. Il peut s'évacuer par vomique de pus chocolat ; se surinfecte rapidement.

Traitement

Amœbicides diffusibles, antibiotiques, parfois intervention chirurgicale.

INFECTION À ISOSPORA ET CYCLOSPORA

Isospora belli et *Cyclospora cayetanensis* sont des coccidies, endémiques en climat tropical ou sub-tropical. L'infection à *Isospora* est fréquente et souvent grave chez le sujet en état de déficit immunitaire acquis. La cyclosporose, de découverte plus récente, sévit en Asie et en Amérique intertropicale.

Diagnostic

Diarrhée aiguë (*Isospora*) ou prolongée (*Cyclospora*).

Explorations

Oocystes dans les selles.

Traitement

Cotrimoxazole : 2 comprimés par jour pendant 10 jours.

LEISHMANIOSE VISCÉRALE

Syn : Kala-azar. Agent pathogène : *Leishmania infantum* ou *L. donovani*. Transmis à l'homme par piqûre de phlébotome. Réservoirs de parasite : homme malade, chien, rongeurs sauvages. Affection endémique en Inde et en Chine, sporadique en Amérique du Sud, en Afrique orientale et surtout dans le Bassin méditerranéen, et en particulier le Maghreb et le Sud de la France.

Diagnostic

1. Début insidieux, succédant à une incubation de 4 à 6 semaines, avec fièvre inexplicquée. Risque plus important chez l'immunodéprimé (SIDA, greffés).

2. Période d'état, fièvre désarticulée, pâleur, amaigrissement, splénomégalie volumineuse ; hépatomégalie importante sans ascite ; adénomégalias.

3. Dans le Bassin méditerranéen, l'affection sévit surtout chez l'enfant. Dans le foyer indien, surtout chez l'adulte.

Explorations

1. Arguments de présomption :

a) hémogramme : leuconeutropénie, anémie et thrombopénie ; augmentation de la vitesse de sédimentation ;

b) électrophorèse des protéines sériques : hypergammaglobulinémie importante d'aspect polyclonal, chute de l'albumine ;

c) Sérodiagnostic par immunofluorescence.

2. Arguments de certitude :

a) les leishmanies sont décelables par l'examen direct des frottis et coupes colorées dans les cellules macrophages de la moelle osseuse (myélogramme), du foie (biopsie hépatique), des ganglions (adéno-gramme) ou de la muqueuse du grêle. Un seul de ces prélèvements suffit s'il est démonstratif ;

b) Ces recherches peuvent être complétées par culture et inoculation au hamster ou par biologie moléculaire (PCR spécifique d'espèce).

Principales complications

Non traitée, évolution fatale : cachexie, complications cardiaques, hémorragies et surinfections.

Traitement

Antimoniote de méglumine, le plus prescrit. Pentamidine, moins employée. L'amphotéricine B liposomale en traitement plus court et mieux tolérée est de plus en plus employée.

LEISHMANIOSES CUTANÉES**I. BOUTON D'ORIENT**

Syn : bouton d'Alep, clou de Biskra ou de Delhi. Agent pathogène : *Leishmania tropica* ou *L. major*. Transmis à l'homme par piqûre de phlébotome. Répartition géographique : pourtour du Bassin méditerranéen, Moyen-Orient, Inde, Asie Centrale.

Diagnostic

1. Nodule rouge sombre, infiltré, squameux, généralement unique, indolore, au niveau d'une zone découverte.
2. Évolution soit vers la forme sèche, croûteuse, fréquente, soit vers la forme humide avec ulcération rapide et surinfection. Guérison constante en 6 à 12 mois, avec cicatrice indélébile et immunité solide.
3. Des disséminations ont été observées chez les immunodéprimés (VIH).

Explorations

Mise en évidence des leishmanies dans le suc dermique obtenu par scarification d'un nodule ou biopsie à la périphérie d'un ulcère ; dans les formes humides, compléter par cultures sur milieu NNN et inoculation au hamster.

Traitement

Guérison spontanée habituelle dans les formes sèches et à lésion unique. Les formes ulcérées peuvent justifier un traitement par Glucantime.

II. LEISHMANIOSE FORESTIÈRE AMÉRICAINE

Syn : leishmaniose cutanéomuqueuse, ulcère de chiclero, uta du Pérou, espundia du Brésil. Agent pathogène : *Leishmania brasiliensis*, *L. guyanensis* transmis à l'homme par piqûre de phlébotome. Forêts d'Amérique latine. Prognostic sévère si non traitée.

Diagnostic

Les formes humides sont les plus fréquentes : ulcération grave, extensive, torpide, souvent surinfectée avec lymphangite ; le risque majeur est l'atteinte des muqueuses de la face avec mutilations rhinobucco-pharyngées.

Explorations

Mise en évidence des leishmanies dans le suc dermique obtenu par scarification d'un nodule ou biopsie à la périphérie d'un ulcère ; dans les formes humides, compléter par cultures sur milieu NNN et inoculation au hamster.

Traitement

Antimoniate de méglumine. Dans les formes résistantes, on utilise l'amphotéricine B. Pour *L. guyanensis*, la pentamidine en cure courte est utilisée.

PALUDISME

Syn : malaria. Protozoose due à un hématozoaire, le *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, une 5^e espèce *P. knowlesi* est observée chez l'homme et le singe en Asie). Transmission par piqûre d'anophèle femelle infectée. Très fréquent dans tous les pays chauds entre 15° latitude nord et sud. Déclaration obligatoire pour le paludisme autochtone, au Centre nationale de référence (CNR) du paludisme pour les paludismes d'importation.

Diagnostic

Évoquer le paludisme devant toute fièvre chez un sujet séjournant en pays d'endémie ou en revenant.

1. *Paludisme de primo-invasion* : sujet « neuf », enfant ou adulte primo-arrivant en zone d'endémie ; embarras gastrique fébrile (fièvre non rythmée) ; pas de splénomégalie au début ; parfois hépatomégalie, ictère (forme bilieuse) ; fièvre quotidienne pour *P. knowlesi*.

2. *Accès intermittents* : peuvent survenir tardivement, mais en règle générale dans les 2 ans suivant le retour en pays tempéré ; accès fébriles de quelques heures à 39-40 °C, précédés de frissons et suivis de sueurs, se répétant à intervalles de 48 heures (fièvre tierce) ou 72 heures (fièvre quarte) ; splénomégalie.

3. *Paludisme viscéral évolutif* : secondaire à des réinfestations répétées chez un sujet séjournant depuis longtemps en zone d'endémie, non soumis à la chimioprophylaxie ; fébricule, amaigrissement, anémie, splénomégalie.

Explorations

1. Hémogramme : mise en évidence du *Plasmodium* sur frottis et goutte épaisse colorés ; en préciser l'espèce et évaluer le degré de parasitémie (% d'hématies parasitées) pour *P. falciparum*.

2. Hémolyse (anémie, hyperbilirubinémie libre), retardée de 4 à 7 jours dans les accès aigus, nette dans le paludisme viscéral évolutif ; thrombopénie précoce dans les accès aigus.

3. Sérodiagnostic (diagnostic rétrospectif). Le dépistage d'antigènes circulants sur bandelette réactive (test de diagnostic rapide) est intéressant en complément de l'examen microscopique pour l'espèce *P. falciparum*.

Principales complications

Neuropaludisme (accès pernicieux palustre)

Dû à *P. falciparum*, peut survenir à n'importe quel moment de l'évolution. En zone d'endémie, atteint surtout l'enfant de 4 mois à 4 ans et le primo-arrivant quel que soit son âge.

a) Caractérisé par l'existence de troubles neurologiques au cours d'un accès fébrile : troubles de la conscience (coma), convulsions (isolées ou état de mal) ; détresse respiratoire ; acidose ; hépatomégalie, ictère, insuffisance rénale, rarement splénomégalie, évolution vers une défaillance multiviscérale, mortelle dans 10 à 20 % des cas.

b) Hémogramme : anémie, hyperleucocytose à polynucléaires. Frottis et goutte épaisse : mise en évidence de *P. falciparum*. Mortalité élevée en l'absence de traitement précoce.

Autres formes graves ou compliquées

Anémie grave, surtout chez les jeunes enfants en zone d'endémie, détresse respiratoire, sans trouble neurologique. Formes graves parfois avec hyperparasitémie pour *P. knowlesi*.

Fièvre bilieuse hémoglobinurique

Rarissime (à ne pas confondre avec une forme bilieuse d'accès de primo-invasion). Hémolyse brutale chez un ancien paludéen. Serait déclenchée par l'exposition au froid et/ou la reprise de quinine ou d'un autre amino-alcool (mefloquine, halofantrine). Risque d'anurie. Mortalité 30 %.

Traitement

1. Accès pernicieux : d'urgence, quinine IV à 1,50 g/j (dose de charge à la première perfusion : 25 à 35 mg/kg/j), transfusions, oxygénothérapie.

2. Accès simple :

a) pour *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi* : chloroquine (toujours sensibles) ;

b) Pour *P. falciparum*, en cas de chimiorésistance, selon le pays de contamination, chez l'adulte : atovaquone-proguanil, 4 comprimés par jour pendant 3 jours, ou artéméther-luméfántrine, 4 comprimés matin et soir pendant 3 jours, ou méfloquine, 1,25 à 1,50 g en 2 ou 3 administrations à 8 heures d'intervalle (en l'absence de contre-indication neurologique ou psychiatrique), ou quinine per os, ou halofantrine, 1,50 g en 3 administrations de 500 mg à 6 heures d'intervalle (en l'absence de contre-indication cardiaque et sous contrôle ECG).

3. *Bilieuse hémoglobinurique* : exsanguino-transfusion ; épuration extrarénale ; proscrire la quinine.

4. *Prophylaxie du paludisme* : voir p. 798.

DISTOMATOSE PULMONAIRE

Syn : paragonimose. Due à des douves du genre *Paragonimus*. Transmission par ingestion de crustacés d'eau douce contaminés par des métacercaires. Répartition géographique : Extrême-Orient, Inde, Afrique noire, Amérique du Sud.

Diagnostic

Toux, expectoration, hémoptysies.

Explorations

1. Hyperéosinophilie sanguine.

2. Réactions sérologiques (immunoélectrophorèse, immunodiffusion).

3. Radiographie thoracique : images polymorphes non spécifiques ou évoquant une tuberculose.

4. Présence d'œufs dans les crachats et les selles.

Principales complications

Surinfection. Localisations erratiques, cérébrale surtout.

Traitement

Praziquantel.

RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DES HELMINTHIASES

Tableau 153. — Répartition géographique des helminthiases.

Amérique du Sud	Bilharziose à <i>Schistosoma mansoni</i> (Brésil, Venezuela, Surinam, Guyana) Filariose lymphatique (Colombie, Venezuela, Surinam, littoral brésilien) Onchocercose (Mexique, Guatemala, Venezuela, Colombie, Surinam) Distomatose pulmonaire
Caraïbes	Bilharziose à <i>S. mansoni</i> (Saint-Domingue, Porto-Rico, Petites Antilles) Filariose lymphatique
Afrique noire	Bilharziose à <i>S. mansoni</i> et <i>S. haematobium</i> (Afrique noire), <i>Schistosoma intercalatum</i> (Afrique équatoriale) Loase (Nigéria, Angola, Cameroun, Gabon, Zaïre, Guinée) Onchocercose (Ghana, Côte d'Ivoire, Haute-Volta et toute la zone intertropicale) Dracunculose (zone intertropicale) Filariose lymphatique Distomatose pulmonaire
Océan indien	Bilharziose à <i>S. haematobium</i> (La Réunion, Île Maurice) Filariose lymphatique
Afrique du Nord et Proche-Orient	Bilharziose à <i>S. haematobium</i> et <i>S. mansoni</i> Hydatidose Filariose lymphatique (Vallée du Nil) Dracunculose (Vallée du Nil, Mauritanie, Arabie Saoudite, Iran)
Indes et Pakistan	Filariose lymphatique, dracunculose Distomatose pulmonaire
Extrême-Orient et Océanie	Bilharziose à <i>Schistosoma japonicum</i> Distomatose pulmonaire Filariose lymphatique

BILHARZIOSES

Syn : schistosomias. Infestation par pénétration transcutanée active de furcocercaires lors de bain ou de marche nu-pieds dans une eau contaminée. Plusieurs agents pathogènes sont en cause :

1. *Schistosoma haematobium* (bilharziose urinaire et génitale) : Afrique, Madagascar, Moyen-Orient.

2. *S. mansoni* (bilharziose intestinale et hépatosplénique) : Afrique, Amérique du Sud, Antilles.

3. *S. japonicum* et *mekongi* (bilharziose intestinale et hépatosplénique) : Extrême-Orient.

4. *S. intercalatum* (bilharziose rectale et génitale) : Gabon, Congo, Cameroun.

Diagnostic

1. Manifestations urticariennes initiales lors de la contamination (dermatite des baigneurs).

2. Phase d'invasion, dite toxémique :

a) souvent entièrement latente, surtout avec *S. haematobium* ;

b) fièvre irrégulière, hépatosplénomégalie, arthralgies, troubles digestifs fréquents avec *S. mansoni* et *S. japonicum* ;

c) plus rarement troubles neurologiques (tuphos, convulsions), troubles respiratoires (bronchite, dyspnée asthmatiforme), manifestations cutanées (urticaire, œdème localisés).

3. Phase d'état :

a) bilharziose urinaire : pollakiurie, dysurie, douleurs sus-pubiennes, hématuries surtout, terminales ou totales, parfois microscopiques découvertes lors d'un examen systématique ;

b) bilharziose intestinale : rarement diarrhée, rectorragie ;

c) bilharziose hépatique gros foie, hypertension portale.

Explorations

1. Hyperéosinophilie sanguine.

2. Présence des œufs dans le culot urinaire, les selles ou la biopsie de muqueuse rectale, 5 à 8 semaines après le bain infestant.

3. Réactions sérologiques positives dès la phase toxémique : hémagglutination passive, immunofluorescence.

4. En cas de bilharziose urinaire : calcifications vésicales tardives sur la radiographie pelvienne sans préparation ; aspects de grains de sucre et de grains d'acné, plaques hémorragiques, tumeurs framboisées à la cystoscopie.

Principales complications

1. Bilharziose urinaire : infections urinaires fréquentes, urétérohydronéphrose ; insuffisance rénale ; localisations génitales ; cancérisation d'une tumeur framboisée vésicale.

2. Bilharziose hépatique : cirrhose, hypertension portale.

3. Bilharziose japonaise : insuffisance cardiaque, troubles neurologiques.

Traitement

Praziquantel, 40 mg/kg en 1 seule prise, actif et bien toléré dans les quatre bilharzioses ; ne pas prescrire en phase d'invasion (inefficace et mal toléré) voir p. 296. Traitement chirurgical des complications sténosantes ou de la dégénérescence cancéreuse des bilharzioses urinaires.

ONCHOCERCOSE

Filariose due à *Onchocerca volvulus* dont les adultes, enkystés dans des nodules ou à l'état libre, et les microfilaires sont intradermiques. Transmission par piqûre d'un diptère hématophage (simulie). Répartition géographique : Afrique entre 15° latitude N et 13° latitude S, Amérique centrale, Venezuela, Yémen.

Diagnostic

1. Latence fréquente.

2. Prurit, lésions de grattage (fesses, membres inférieurs), nodules sous-cutanés.

3. Localisations oculaires (fond d'œil, lampe à fente).

4. Test de Mazzotti : la prise de 1/4 ou 1/2 comprimé de diéthylcarbamazine provoque une réaction allergique en rapport avec la lyse des microfilaires intradermiques.

Explorations

1. Hémogramme : hyperéosinophilie sanguine.
2. Biopsie cutanée exsangue : présence de microfilaires vivantes voir p. 1622.
3. Réactions sérologiques : immunodiffusion, analyse immunoélectrophorétique et immunofluorescence (anticorps spécifiques).
4. Examen histopathologique d'un nodule (coupes de filaires adultes).

Principales complications

Héméralopie (diminution du champ visuel nocturne), cécité par kératite (kératite semi-lunaire) ou rétinite (chorio-rétinite pigmentaire de Ridley bilatérale).

Traitement

1. Diéthylcarbamazine à doses progressives ; la première prise déclenche une réaction allergique pénible pour le malade, rarement grave (traitement symptomatique par corticoïdes ou antihistaminiques associés).
2. Ivermectine : 150 à 200 µg/kg en 1 prise, à ne renouveler que 6 à 12 mois plus tard si nécessaire ; réactions allergiques moins marquées qu'avec la diéthylcarbamazine et efficacité plus durable. Essai en cours en association avec la doxycycline.

DRACUNCULOSE

Syn : ver de Guinée, filaire de Médine, dragonneau. Due à *Dracunculus medienensis* (50 à 100 cm de long). Siège dans les tissus sous-cutanés. Répartition géographique : Afrique intertropicale, Égypte, Arabie, Asie de l'Iran à l'Inde. Parasitose en voie d'éradication. Incubation de 12 mois maximum.

Diagnostic

Manifestations cutanées siégeant le plus souvent aux membres inférieurs et au scrotum. Palpation du ver sous-cutané, œdème inflammatoire. L'apparition d'une phlyctène annonce la sortie du ver.

Explorations

Hyperéosinophilie modérée. Présence de microfilaires dans le liquide de la phlyctène. Filaires calcifiées à la radiographie.

Principales complications

Abcès, phlegmon des parties molles ; tétanos ; complications médullaires en cas de localisation parachidienne.

Traitement

Symptomatique. Extraction mécanique du ver s'il apparaît. Éventuellement, traitement antibiotique et chirurgical des complications septiques.

FILARIOSE À LOA LOA

Syn : loase. Due à *Loa loa*, dont les filaires adultes se trouvent dans le derme et les microfilaires dans le sang. Transmise par piqûre d'un taon, le Chrysops. Répartition géographique : Afrique équatoriale, centrale et occidentale.

Diagnostic

Passage du ver adulte sous la peau ou sous la conjonctive de l'œil en quelques minutes.

Œdèmes prurigineux fugaces (quelques heures), mais récidivants au niveau des membres supérieurs (œdèmes de Calabar).

Complications

Méningo-encéphalites. Endocardite fibroblastique éosinophilique de Löffler. Néphropathie glomérulaire.

Explorations

Voir Filarioses lymphatiques, ci-dessous : la microfilarémie est diurne.

Traitement

Quantifier la microfilarémie avant traitement. Diéthylcarbamazine à doses très progressives (1/8 de comprimé le 1^{er} jour), au besoin sous protection d'antihistaminiques et de corticoïdes si la microfilarémie est importante. Risque d'encéphalite grave en cas de traitement inadapté. L'ivermectine doit être utilisée avec précaution.

FILARIOSES LYMPHATIQUES

Helminthiases dues à *Wuchereria bancrofti* et *Brugia malayi*, dont les adultes se localisent dans les voies lymphatiques et les microfilaires dans le sang. Transmission par piqûre de moustique. Répartition géographique : toute la zone sub- et intertropicale du globe (Amérique centrale et du Sud, Caraïbes, Afrique et Madagascar, Asie, Océanie, Tahiti).

Diagnostic

1. Manifestations aiguës fébriles, précoces (à partir du 3^e mois) :

a) lymphangites aiguës des membres, douloureuses, fébriles, de progression centrifuge avec adénite satellite, fugaces et récurrentes ;

b) lymphangites aiguës des troncs profonds : fièvre et douleur thoracique ou abdominale ;

c) adénites aiguës : surviennent isolément ou succèdent aux lymphangites ;

d) accidents génitaux aigus : lymphangite du scrotum, funiculite, orchite se compliquant d'hydrocèle chyleuse.

Ces accidents rétrocedent rapidement, mais récidivent.

2. Accidents chroniques tardifs : épanchements de la vaginale, orchio-épididymites chroniques ; adénolymphocèle ; varices lymphatiques, chylurie, ascite chyleuse, chylothorax ; éléphantiasis du scrotum ou des membres.

Explorations

1. Hyperéosinophilie sanguine.

2. Réactions immunologiques : immunoélectrophorèse ; immunofluorescence.

3. Mise en évidence des microfilaires dans le sang (frottis, goutte épaisse, leuco-concentration) ; le prélèvement sera effectué de préférence vers 23 heures en cas de périodicité nocturne de la microfilarémie.

Traitement

Diéthylcarbamazine à doses progressives. Ivermectine en prise unique de 200 à 400 µg/kg tous les 6 à 12 mois.

TRYPANOSOMIASÉ HUMAINE AFRICAINE

Syn : maladie du sommeil. L'affection est limitée aux zones intertropicales du continent africain. Contamination par piqûre de glossines (ou mouches tsé-tsé) infestées. On distingue :

1. La trypanosomiasé ouest-africaine due à *Trypanosoma brucei gambiense*, transmise par *Glossina palpalis* et *Glossina tachinoides*, d'évolution lente et sommeiluse (maladie du sommeil stricto sensu).

2. La trypanosomiasé est-africaine due à *Trypanosoma brucei rhodesiense*, transmise par *Glossina morsitans*, d'évolution subaiguë.

Diagnostic

1. La piqûre de la glossine passe souvent inaperçue ; parfois réaction locale immédiate, douloureuse et inflammatoire, persistant quelques jours : c'est la lésion initiale qui peut s'ulcérer en trypanome.

2. Évolution en deux périodes :

a) Une phase lymphatico-sanguine ou de généralisation : fièvre discrète à 38-38,5 °C, résistant à toute thérapeutique ; adénopathies surtout cervicales et sus-claviculaires peu volumineuses, indolores, ne suppurant pas ; hépato-splénomégalie modérée ; signes cutanés inconsistants : prurit, œdèmes locaux, trypanides (placards érythémateux).

b) Une phase nerveuse, méningo-encéphalitique ou de polarisation cérébrale : troubles sensitifs (dysesthésie, hyperesthésie surtout osseuse) ; troubles psychiques (modification du caractère entraînant des actes délictueux, perversion des instincts) ; troubles du sommeil (sommolence diurne, insomnie nocturne) ; troubles moteurs ; troubles endocriniens.

Explorations

1. *Phase lymphatico-sanguine* :

a) recherche du trypanosome dans les ganglions après ponction ganglionnaire, dans le sang après coloration d'un frottis ou d'une goutte épaisse, ou après triple centrifugation et inoculation à l'animal ;

b) hémogramme : anémie, hyperleucocytose, plasmocytose, présence de cellules de Mott (lympho-plasmocytes vacuolés) ; vitesse de sédimentation globulaire très augmentée (100 à 150 mm à la première heure) ;

c) augmentation des immunoglobulines, plus précisément des IgM sériques (plus de 4 fois le taux normal) ;

d) sérologie spécifique par immunofluorescence, hémagglutination ;

e) ponction lombaire systématique.

2. *Phase de polarisation cérébrale* :

a) sang souvent dépourvu de parasites ;

b) LCR perturbé : clair, hypertendu, lymphocytose avec présence de cellules de Mott, hyperalbuminorachie avec présence d'IgM et de trypanosomes ;

c) sérologie positive dans le sang et le LCR.

Principales complications

La phase terminale de cachexie sommeiluse apparaît en quelques mois : cachexie, coma, mort par infection intercurrente.

La variété est-africaine a une évolution subaiguë en 3 à 6 mois.

Traitement

1. Première période (phase lymphatico-sanguine) : pentamidine, (voir p. 275).

2. Deuxième période (phase de polarisation cérébrale) : mélarsoprol, (voir p. 243) ou plutôt éflornithine, moins toxique.

3. Prophylaxie : dépistage et traitement des malades sur le terrain grâce à des équipes mobiles ; lutte contre les glossines par des moyens chimiques et mécaniques.

TRYPANOSOMIASE AMÉRICAINE

Syn : maladie de Chagas. Agent pathogène : *Trypanosoma cruzi*. Transmission à l'homme par piqûre de réduves (triatomes). Répartition géographique : régions tropicales d'Amérique latine.

Diagnostic

1. Début aigu. Généralement, la porte d'entrée est conjonctivale : œdème unilatéral palpébral avec dacryocystite et adénopathie régionale (signe de Romana) ; fièvre à 39 °C.

2. Phase d'état. L'œdème palpébral s'efface, la fièvre reste élevée ; hépato-splénomégalie et adénopathies généralisées, inconstantes.

3. La guérison est, en général, spontanée en quelques semaines, avec une longue période indéterminée asymptomatique, mais des complications peuvent survenir.

Explorations

1. Arguments indirects : monocytose à la phase aiguë ; les sérodiagnostics par ELISA et par immunofluorescence indirecte aident surtout au diagnostic dans les formes chroniques.

2. Arguments directs :

a) en phase aiguë, recherche des trypanosomes sur frottis sanguin, après culture, ou après inoculation à l'animal ;

b) xénodiagnostic plus sensible : il consiste à faire piquer le malade suspect par des réduves saines et à rechercher 20 jours plus tard des trypanosomes dans leurs déjections ;

c) PCR plus sensible : elle dépiste l'ADN du parasite.

Principales complications

1. Complications aiguës précoces : troubles digestifs, anasarque, myocardite aiguë, méningo-encéphalite aiguë.

2. Complications chroniques tardives plus fréquentes, des années après l'épisode aigu initial : myocardite, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, méga-œsophage, complications neurologiques rares.

Traitement

Nifurtimox et benznidazole sont actifs en phase aiguë. Ils sont maintenant préconisés chez les sujets de moins de 50 ans en phase indéterminée chez lesquels ils préviendraient les complications cardiaques. Ces deux médicaments ne sont disponibles en France que sur ATU nominative.

Tsunami

Mycoses

par A. Datry

ASPERGILLOSE

Affection opportuniste, cosmopolite, provoquée par des champignons filamenteux, fréquents dans le milieu extérieur et appartenant au genre *Aspergillus*. *Aspergillus fumigatus* est l'espèce la plus souvent rencontrée et est responsable de 80 à 90 % des infections humaines. La principale voie de pénétration chez l'homme est aérienne.

Diagnostic

1. Les aspergilloses du système respiratoire sont les plus fréquentes.

a) L'inhalation de spores aspergillaires entraîne des phénomènes immuno-allergiques : asthme aspergillaire, alvéolite allergique extrinsèque, aspergillose broncho-pulmonaire allergique.

b) Aspergillome : localisation, généralement unique, d'une masse mycélienne dans une cavité pulmonaire préformée.

c) Aspergillose pleurale : simule une pleurésie purulente.

d) Bronchite aspergillaire muco-membraneuse : aboutit à un syndrome obstructif d'une bronche.

e) Aspergillose pulmonaire invasive : survient principalement chez les patients neutropéniques et surtout les allogreffés de moelle. L'invasion du parenchyme pulmonaire et des vaisseaux sanguins par les filaments aspergillaires entraînent des signes de pneumopathie et des images radiologiques spécifiques (signe du halo et signe du croissant gazeux). L'évolution est fréquemment mortelle.

2. Sinusite aspergillaire : unilatérale, le plus souvent au niveau des sinus maxillaires (ne pas les confondre avec une sinusite allergique).

3. Aspergillose disséminée : observée chez les sujets en état de neutropénie sévère et prolongée (hémopathies) ; liée à l'extension par voie hématogène d'une aspergillose pulmonaire invasive ou d'une aspergillose sinusienne avec atteinte de nombreux organes (cerveau, foie, reins, cœur, os).

4. Aspergilloses superficielles : otomycose, onyxis, atteintes oculaires et cutanées.

Explorations

1. L'examen direct des prélèvements recueillis dans des flacons stériles met en évidence des filaments et la culture sur milieu de Sabouraud permet en quelques jours l'identification de l'espèce d'*Aspergillus sp.*

2. La sérologie n'est contributive que dans quelques cas particuliers (allergie, colonisation, aspergillome).

3. La recherche d'antigènes aspergillaires par ELISA est un précieux apport pour le diagnostic des formes pulmonaires invasives et disséminées.

Traitement

1. Aspergilloses immunoallergiques : corticothérapie.
2. Aspergilloses invasives : le voriconazole (6 mg/kg \times 2/j à J1, puis 4 mg/kg \times 2/j) est le médicament de 1^{re} intention. Amphotéricine B (1 mg/kg/j), parfois associée à un traitement chirurgical. En cas d'intolérance à l'amphotéricine B conventionnelle, les amphotéricines B lipidiques sont indiquées. Dans les cas réfractaires, la caspofungine peut être utile.
3. Prévention de l'aspergillose chez l'immunodéprimé : l'isolement en chambre équipée d'un système de traitement d'air est une mesure préventive efficace, mais elle peut être en défaut (la contamination peut précéder cet isolement). Le posaconazole est préconisé chez les allogreffés.

CANDIDOSE SYSTÉMIQUE

Mycose généralisée survenant sur terrain débilite (usages de drogue IV) et/ou apparaissant en milieu hospitalier avec de multiples facteurs favorisants (neutropénie, soins intensifs, chirurgie digestive...). Il existe une dissémination du processus fongique par voie hématogène avec atteinte rénale, hépatosplénique, articulaire, oculaire, méningée, myocardique.

Explorations

Culture des liquides biologiques (sang, LCR, urines...) et biopsies d'organes sur milieu de Sabouraud.

Traitement

Toute hémoculture positive doit être traitée avec retrait si possible du cathéter. Si le patient est stable, neutropénique ou non, le fluconazole est utilisé en première intention s'il s'agit d'une espèce sensible de *Candida sp.* Dans les autres cas, l'association amphotéricine B-fluocytosine est conseillée, mais aussi voriconazole, posaconazole, caspofungine et micafungine.

ZYGOMYCOSES

Mycoses provoquées par les zygomycètes, champignons filamenteux, cosmopolites, saprophytes du sol et de végétaux. Les champignons appartiennent surtout aux genres *Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Cunninghamella*. Ils sont responsables de mycoses opportunistes de l'immunodéprimé sévère (diabète décompensé, hémopathies, corticothérapie prolongée, brûlures étendues). La contamination se fait par voie aérienne et plus rarement par voie digestive ou cutanée.

Diagnostic

Cinq formes cliniques sont individualisées :

1. Rhino-cérébrale fébrile avec sécrétions nasales hémorragiques et purulentes évoluant vers une détérioration du massif facial.
2. Pulmonaire fébrile avec une dissémination multiviscérale par voie hématogène de sombre pronostic.
3. Gastro-intestinale avec ulcérations multiples nécrotiques.
4. Cutanées primitives post-traumatiques.
5. Disséminées (cérébrales, rénales, cardiaques, hépatiques, digestives).

Explorations

Des filaments mycéliens caractéristiques sont mis en évidence au sein des produits pathologiques. Seule la culture permet le diagnostic fongique précis.

Traitement

L'amphotéricine B conventionnelle ou mieux l'amphotéricine B liposomale sont les antifongiques de choix associés à un traitement chirurgical. Le posaconazole peut être actif sur certaines espèces. Toutefois le traitement reste difficile avec un pronostic sombre.

CRYPTOCOCCOSE

Syn : torulose. Mycose due à une levure, *Cryptococcus neoformans*, cosmopolite, survenant le plus souvent sur un terrain immunodéprimé (SIDA, hémopathies, corticothérapie au long cours).

Diagnostic

1. *Cryptococcose primaire* : généralement pulmonaire, asymptomatique ou associée à un syndrome fébrile. Les images radiologiques sont fréquentes et très polymorphes. Les lésions cutanées primaires sont rares.

2. *Cryptococcose disséminée* : voie hématogène avec un tropisme particulier pour le système nerveux.

a) Méningo-encéphalite : début habituellement progressif, insidieux et constamment mortelle en l'absence de traitement.

b) Formes tumorales cérébrales (cryptococcome), rares.

c) Atteintes secondaires : nodules cutanés ayant tendance à s'ulcérer ; de nombreux organes ou viscères peuvent être touchés (os, œil, reins, prostate, foie).

Explorations

1. Mise en évidence des levures capsulées de *C. neoformans* dans le liquide céphalorachidien (encre de Chine), les autres liquides biologiques (urines, lavage bronchiolo-alvéolaire, sang), les biopsies d'organes.

2. Les cultures sont rapides en 2 à 5 jours, sauf pour certaines souches lentes (3 semaines).

3. Détection d'antigènes circulant par un test au latex sensible, quantitatif, très utile au diagnostic : permet un dépistage précoce et un suivi simple de la cryptococcose.

Traitement

Amphotéricine B par voie intraveineuse (1 mg/kg/j) associée à la flucytosine per os ou IV (200 mg/kg/j) durant 15 jours. Relais par le fluconazole (400 mg/j à 1 600 mg/j) pendant au moins 2 mois, ou tant que persiste l'immunodépression.

COCCIDIOÏDOMYCOSE

Syn : maladie de Posadas et Wernicke. Mycose profonde due à *Coccidioides immitis*. Contamination par inhalation de spores. Affection endémique dans les régions arides, au sud des États-Unis, en Amérique centrale, au Venezuela, en Argentine.

Diagnostic

1. Forme primaire : forme pulmonaire fréquente, souvent asymptomatique, rarement grave avec syndrome respiratoire aigu et image d'infiltrat, de nodules, d'adénopathies ou d'épanchement à la radiographie.

2. Forme extra-pulmonaire très rare, surtout cutanée (ulcération, lésions verruqueuses), mais aussi neurologique, ganglionnaire, osseuse, articulaire et viscérale profonde chez les sujets immunodéprimés.

Explorations

1. Mise en évidence de sphérules de *C. immitis* dans les exsudats et les prélèvements biopsiques ; la culture sur milieu de Sabouraud reproduit la forme mycélienne de la nature et est dangereuse.

2. L'intradermoréaction à la coccidioidine et à la sphéruline sont peu utiles.

3. L'immunodiffusion en gélose et immunofluorescence mettent en évidence des anticorps spécifiques.

Principales complications

Évolution vers la forme résiduelle bénigne avec bronchiectasie ou fibrose pulmonaire, ou vers la dissémination par voie hématogène avec atteinte des organes profonds.

Traitement

Dans les formes à expression clinique : amphotéricine B (1 mg/kg/j), ou kétoconazole (400 à 800 mg/j), ou itraconazole (400 mg/j), ou fluconazole (400 mg/j), ou actuellement posaconazole (800 mg/j en 2 prises au cours des repas).

HISTOPLASMOSE AMÉRICAINE

Syn : maladie de Darling, histoplasmose à petites spores. Agent pathogène : *Histoplasma capsulatum*, saprophyte du sol, notamment riche en matières azotées. L'affection est cosmopolite, mais exceptionnelle en Europe. Les spores pénètrent dans l'organisme humain par voie aérienne.

Diagnostic

On distingue trois stades :

1. Primo-infection, latente et bénigne, généralement pulmonaire sous forme d'un complexe ganglio-pulmonaire évoluant vers la guérison, avec souvent des microcalcifications. Elle est plus rarement cutanée ou muqueuse. Elle entraîne un virage de l'intradermoréaction à l'histoplasmine.

2. Forme disséminée, grave, fébrile, surtout sur un terrain immuno-déprimé (VIH). Elle résulte de la dissémination du champignon par voie sanguine à divers organes : poumon, foie, rate, cerveau, os, surrénale, tube digestif.

3. Forme chronique pulmonaire : associe des infiltrats à des lésions excavées et évolue lentement vers l'insuffisance respiratoire.

Explorations

1. Recherche directe des levures dans l'expectoration, le liquide broncho-alvéolaire, le sang et les prélèvements de biopsies après une coloration de Giemsa.

2. *H. capsulatum* pousse bien, mais lentement sur milieu de Sabouraud (2 à 3 semaines) ; la forme mycélienne est dangereuse pour le manipulateur.

3. L'immunodiffusion en gélose et l'immunoélectrophorèse montrent précocement des arcs de précipitation dont certains sont spécifiques d'une infection active.

4. La détection d'antigènes circulants est sensible, mais non utilisée en France.

Traitement

1. Primo-infection : pas de traitement.

2. Forme disséminée : amphotéricine B (1 mg/kg/j).

3. Forme chronique pulmonaire : amphotéricine B encadrant l'exérèse pulmonaire. L'itraconazole (400 mg/j) est utile dans les formes modérées et en traitement d'entretien chez les sujets en état d'immuno-dépression. Le fluconazole donne également de bons résultats.

HISTOPLASMOSE AFRICAINE

Syn : Histoplasmose à grandes spores. Due à *Histoplasma duboisii*. Sévit en Afrique tropicale.

Diagnostic

Lésion abcédée cutanéomuqueuse, ostéo-articulaire et ganglionnaire simulant des abcès froids.

Explorations

Recherche des grandes levures dans le pus (examen direct, culture) ou dans les lésions biopsiées. Culture sur milieux de Sabouraud.

Principales complications

Passage à la dissémination hépatosplénique grave comme dans la forme précédente.

Traitement

Amphotéricine B (1 mg/kg/j), kétoconazole ou itraconazole (200 à 400 mg/j), pendant au moins 1 an pour éviter les rechutes. Le fluconazole donne également de bons résultats.

BLASTOMYCOSE NORD-AMÉRICAINE

Syn : maladie de Gilchrist. Mycose rare (Amérique du Nord, Afrique) due à *Blastomyces dermatitidis*, saprophyte du sol. Contamination aérienne, rarement cutanée ou digestive.

Diagnostic

1. Forme pulmonaire primaire, généralement asymptomatique.

2. Forme cutanée : lésion verruqueuse extensive, avec atteinte osseuse sous-jacente.

3. Forme disséminée grave : lésion miliaire, nodulaire ou abcédée du poumon ; dissémination cutanée, osseuse, nerveuse, hépatosplénique, etc.

Explorations

Mise en évidence des levures de *B. dermatitidis* à l'examen direct des lésions cutanées et de l'expectoration et des autres produits biologiques. La culture sur milieu de Sabouraud permet d'obtenir en 3 à 4 semaines la forme mycélienne caractéristique et dangereuse.

Traitement

Amphotéricine B (1 mg/kg/j) par voie intraveineuse. Kétoconazole per os (400 à 800 mg/j) ou itraconazole (200 à 400 mg/j) pendant 6 mois pour les formes sans atteinte méningée.

BLASTOMYCOSE SUD-AMÉRICAINE

Syn : paracoccidioïdomycose, maladie de Lutz-Splendore-Almeida. Mycose due à *Blastomyces brasiliensis*, sévissant en Amérique centrale et en Amérique du Sud.

Diagnostic

1. Forme pulmonaire, généralement asymptomatique.
2. Formes cutané-muqueuses et ganglionnaires : lésions ulcéreuses ou végétantes des lèvres, de la langue, du palais, du nez, avec adéno-pathie satellite douloureuse adhérent à la peau.
3. Formes viscérales graves : pulmonaire, intestinale, hépatosplénique, méningée, surrénalienne.
4. Formes chéloïdiennes de Lobo : nodules chéloïdiens cutanés.

Explorations

Mise en évidence des levures multibourgeonnantes à l'examen direct. Culture sur milieu de Sabouraud des produits pathologiques (pousse difficilement).

Traitement

Amphotéricine B (1 mg/kg/j) par voie intraveineuse ; kétoconazole 200 à 600 mg/j) ou fluconazole (400 mg/j) ou itraconazole (400 mg/j) pendant 6 à 12 mois.

MYCÉTOMES

Tumeurs sous-cutanées dues à deux variétés d'agents pathogènes.

1. Les mycétomes actinomycosiques sont provoqués par des actinomycètes du genre *Nocardia* ou *Streptomyces*.
2. Les mycétomes fongiques ou maduromycoses sont provoqués par plusieurs espèces de champignons vrais (*Madurella*, *Leptosphaeria*...). Endémiques dans les régions nord-tropicales. Elles succèdent à une inoculation directe de spores par des épines de fragments végétaux ou après traumatismes divers.

Diagnostic

Tuméfaction indolore siégeant souvent au pied (pied de Madura), présentant en surface de nombreux orifices fistuleux d'où s'échappe une sérosité contenant des grains visibles à l'œil nu. Le squelette sous-jacent peut être atteint (ostéolyse en lacunes).

Explorations

Les caractères des grains rejetés par la lésion orientent le diagnostic étiologique. Leur mise en culture sur milieu de Sabouraud ou de Löwenstein précise le diagnostic d'espèce en cause.

Traitement

1. Mycétomes fongiques : chirurgie (ablation de la tumeur ou amputation du membre atteint) et kétoconazole (200 mg/j), ou amphotéricine B liposomale, posaconazole.

2. Mycétomes actinomycosiques : sulfamides retard, sulfones.

PNEUMOCYSTOSE

Parasitose pulmonaire due à *Pneumocystis jirovecii*, micro-organisme classé maintenant dans les champignons. Pathogène principalement dans le cadre du SIDA, mais également sur terrain débilisé : prématurés (mort dans environ 50 % des cas), adultes atteints d'hémopathies, d'affections néoplasiques ou soumis à un traitement immunosuppresseur.

Diagnostic

Dyspnée croissante, toux, cyanose. Fièvre chez l'adulte. Image radiologique réticulo-nodulaire diffuse de pneumopathie interstitielle.

Explorations

La découverte du parasite dans les sécrétions bronchiques prélevées au mieux par lavage bronchiolo alvéolaire ou par biopsie pulmonaire permet le diagnostic. Des recherches par PCR sur l'expectoration sont parfois efficaces.

Traitement

1. Oxygénothérapie contre les effets du bloc alvéolo-capillaire.

2. Traitement spécifique :

a) pentamidine par voie parentérale ;

b) sulfaméthoxazole-triméthoprime de préférence très actif et moins toxique (per os ou en IV) ;

c) atovaquone en cas d'intolérance au sulfaméthoxazole-triméthoprime, dans les formes modérées.

3. Corticothérapie indiquée en cas d'hypoxémie au cours de la pneumocystose du SIDA.

4. Prévention en cas de déficit immunitaire : cotrimoxazole, 400 mg/j ou 800 mg un jour sur deux. Si allergie, atovaquone 1 500 mg/j ou 1 aérosol mensuel de pentamidine (300 mg).

Tsunami

Néphrologie

par A. Servais

COMMENT EXPLORER LA FONCTION RÉNALE EN PRATIQUE COURANTE ?

On entend par fonction rénale la fonction de filtration glomérulaire du rein. Elle se mesure par la créatininémie et la clairance de la créatinine endogène (voir tableau 154).

Le dosage de l'urée sanguine sert uniquement à apprécier les facteurs extrarénaux (déshydratation, catabolisme azoté...) qui peuvent être présents au cours d'une insuffisance rénale.

Tableau 154. — Explorations à visée néphrologique en pratique courante.

	VALEUR NORMALE	ANOMALIES	EXPLORATIONS
Fonction rénale (filtration glomérulaire)	Créatinine plasmatique ≤ 100 mmol/l Clairance de créatinine > 90 ml/min	Insuffisance rénale	Anémie normochrome normocytaire arégénérative (déficit de synthèse d'EPO) Hypocalcémie (défaut d'hydroxylation de 25-OH-Vit D3) Hyperphosphorémie (défaut d'excrétion du phosphore) Acidose métabolique (bicarbonates bas)
Protéinurie	< 300 mg/24 h Microalbuminurie entre 150 et 300 mg/24 h	Origine glomérulaire probable si > 3 g/24 h (doser alors l'albuminémie) Origine tubulo-interstitielle : < 3 g/24 h Chaîne légère monoclonale	Électrophorèse des protéines urinaires 1. Tracé glomérulaire : a) prédominance d'albumine (sélective) b) albumine et globulines (non sélective) 2. Tracé tubulaire : triple trait globinique (lysozyme, bêta-2-microglobuline, chaînes légères libres kappa et lambda) 3. Tracé monoclonal : chaîne légère kappa ou lambda
Hématies	$< 10\,000$ /ml	Hématurie micro- ou macroscopique	Rechercher une anomalie urologique Doser la protéinurie
Leucocytes	$< 10\,000$ /ml	Leucocyturie	Chercher une cause infectieuse

COMMENT INTERPRÉTER LA PRÉSENCE D'UNE PROTÉINURIE ?

L'urine normale en est dépourvue (ou en contient des traces < 150 mg/24 h).

La recherche et le suivi d'une protéinurie sont un objectif prioritaire car ils permettent le diagnostic nosologique d'une maladie rénale, l'évaluation de la progression de la maladie rénale chronique et de l'efficacité de la prise en charge thérapeutique et l'appréciation du risque de maladie cardiovasculaire.

Diagnostic

1. Les tests utilisant les bandelettes réactives sont intéressants pour le dépistage d'une protéinurie faite principalement d'albumine. Une réaction positive doit être confirmée par le dosage de la protéinurie des 24 heures ou par le ratio albuminurie/créatininurie mesuré sur un échantillon d'urine, prélevé préférentiellement le matin. Les bandelettes ne détectent pas une protéinurie constituée d'une chaîne légère monoclonale.

2. Les protéinuries abondantes (supérieures à 3 g/24 h) s'observent dans les néphropathies glomérulaires. Elles peuvent s'accompagner d'un syndrome néphrotique voir p. 854.

3. Une albuminurie de faible débit (ratio albuminurie/créatininurie de 3 à 30 mg/mmol) est considérée comme un marqueur de risque de maladie rénale chronique chez le diabétique de type 1 ou 2 et comme un marqueur indépendant de risque cardiovasculaire chez l'hyper-tendu (recommandations spécifiques sur le choix de traitement).

Explorations

1. La protéinurie *clinique* peut être définie par :

- a) un rapport albuminurie/créatininurie > 30 mg/mmol (> 300 mg/g) ;
- b) un rapport protéinurie/créatininurie > 50 mg/mmol (> 500 mg/g) ;
- c) une protéinurie $> 0,5$ g/24 h.

2. Toute protéinurie justifie des investigations à visée étiologique afin de caractériser la cause. L'électrophorèse des protéines urinaires permet de distinguer :

a) les protéinuries glomérulaires sélectives, où le rein ne laisse passer que l'albumine (plus de 80 %) et très peu de globulines proportionnellement, ou non sélectives, comportant de l'albumine et la plupart des globulines (voir Syndrome néphritique et Syndrome néphrotique, p. 854). Une biopsie rénale peut être nécessaire surtout s'il existe un syndrome néphrotique ;

b) les protéinuries tubulaires contenant essentiellement des petites globulines (lysozyme, bêta-2-microglobuline, chaînes légères libres kappa et lambda) ;

c) les protéinuries monoclonales faites de chaînes légères libres monoclonales kappa ou lambda, confirmées par l'immunofixation.

Traitement

Outre le traitement étiologique éventuel, les traitements bloqueurs du système rénine angiotensine (associés à un régime pauvre en sel) peuvent diminuer le débit de la protéinurie et améliorer le pronostic de certaines atteintes glomérulaires, primitives ou secondaires (diabète par exemple).

PROTÉINURIE FAITE DE CHAÎNES LÉGÈRES MONOCLONALES

Anciennement protéinurie de Bence-Jones. Une protéinurie constituée par des chaînes légères d'immunoglobulines (chaîne lambda ou kappa) est observée dans les proliférations plasmocytaires monoclonales, surtout malignes (myélome, maladie de Waldenström) et dans l'amylose AL.

Diagnostic

Ce type de protéinurie n'est pas bien décelé par les bandelettes réactives. L'électrophorèse des protéines urinaires décèle une bande de migration homogène, dont l'immunofixation précise l'isotype kappa ou lambda. La sensibilité de détection est de l'ordre de 0,5 g/24 h.

Complications

Voir Rein du myélome, p. 860.

PROTÉINURIE ORTHOSTATIQUE

Protéinurie découverte dans la 2^e enfance ou l'adolescence, ne s'accompagnant d'aucune protéinurie en clinostatisme, apparaissant de façon franche après une période d'orthostatisme, ne s'accompagnant d'aucun autre signe néphrologique pathologique et disparaissant entre 20 et 25 ans. Le mécanisme exact de la protéinurie orthostatique est inconnu (trouble vasomoteur ?) et l'on sait que histologiquement le rein est normal.

Diagnostic

Pour affirmer le caractère purement orthostatique d'une protéinurie, il convient de suivre de façon extrêmement précise le protocole suivant :

1. Le sujet vide sa vessie, puis observe une période de clinostatisme d'une heure ; il vide alors sa vessie et les urines sont jetées (ces urines pourraient avoir été contaminées par une urine présente dans les voies excrétrices hautes, formée avec la période de repos allongé).

2. Le sujet, toujours allongé, vide sa vessie au bout d'une heure ; les urines sont recueillies, le volume et le temps sont notés pour calculer le débit protéinurique en milligramme par minute.

3. La troisième période correspond à une heure d'orthostatisme en position légèrement lordotique (et non en hyperlordose), sans déplacement. Les urines sont recueillies et la protéinurie est également exprimée en milligramme par minute.

La protéinurie est orthostatique si elle n'apparaît qu'en position debout. Avant d'affirmer la bénignité de cette anomalie, il convient de s'assurer de l'absence d'augmentation du débit des éléments figurés des urines, d'insuffisance rénale, d'hypertension artérielle et d'anomalie morphologique. Tous ces critères étant réunis, on est alors autorisé à considérer la protéinurie orthostatique comme une simple « curiosité » et non comme une maladie.

Traitement

Aucun traitement médical ou régime alimentaire ne sont indiqués. Les enfants doivent mener une vie normale et peuvent recevoir les vaccinations. Il est souhaitable de pouvoir exercer une surveillance annuelle ou bi-annuelle.

COLORATIONS ANORMALES DES URINES

Cette classification est approximative (voir tableau 155). La couleur pour une même substance peut être très variable selon la quantité de cette substance dans l'urine.

Tableau 155. — Colorations anormales des urines.

Du rouge au rouge foncé	Sang (hématurie)* voir p. 893 Hémoglobinurie* (voir Hémolyse aiguë, p. 672) Porphyrinurie (voir p. 1197 et tableau 175, p. 1052) Myoglobinurie* Infection à <i>Serratia marcescens</i> Urates Mûres Phénolphtaléine Rifampicine Anthracyclines (adriamycine)
Du brun au noir	Alcaptonurie (voir p. 973) Méthémoglobinurie Tyrosinurie Mélaninurie Fécalurie Alanine Résorcinol Hydroxyquinone Séné
Bleu verdâtre	Bilirubinurie Phénol Indicanurie (<i>syndrome des langes bleus</i>) Bleu de méthylène Bleu Evans (lymphographie) Carotène Riboflavine
Laiteuse	Syndrome néphrotique (voir p. 854) Chylurie

* Réaction positive avec les bandelettes réactives.

MYOGLOBINURIE

La myoglobinurie est définie par la présence dans l'urine de myoglobine, pigment normalement contenu dans la fibre musculaire striée. La myoglobinurie est la conséquence d'une myoglobinémie due soit à une destruction du muscle strié (rhabdomyolyse), soit à des anomalies de la paroi cellulaire laissant passer le pigment dans le plasma.

Circonstances d'apparition :

1. écrasement musculaire, (syndrome de Bywaters), compression musculaire ou ischémie musculaire prolongée (embolie artérielle dans un membre) ;
2. effort musculaire intense (coureur de marathon), convulsions, électrocution ;
3. toxiques, alcool, venin de serpent, médicaments (hypolipémiants) ;
4. Anomalie héréditaire : maladie de Mc Ardle (voir Glycogénoses, p. 980) et déficit en phosphofructokinase ;
5. Infection virale.

Diagnostic

Basé sur :

1. Les circonstances de survenue.

2. L'urine de couleur rouge ou brun foncé faisant virer les bandelettes réactives pour l'hémoglobine ; plasma clair et absence d'hématurie.

3. L'haptoglobine plasmatique normale (écarter le diagnostic d'hémoglobulinémie par hémolyse).

4. L'augmentation des enzymes musculaires (CPK, ASAT, LDH, aldolase).

5. L'identification d'une myoglobininurie fait appel à des dosages radio-immunologiques.

Principales complications

L'insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire est la complication majeure de la myoglobininurie, survenant davantage chez les patients ayant une insuffisance rénale préexistante ; surveiller systématiquement la fonction rénale (volume urinaire, créatininémie) et la kaliémie.

Traitement

Prévenir la nécrose tubulaire aiguë par hydratation et alcalinisation des urines. Épuration extrarénale par hémodialyse parfois nécessaire en attendant la récupération fonctionnelle.

ŒDÈMES

L'œdème est une inflation liquidienne du secteur interstitiel.

Mécanismes et causes

1. Augmentation de la perméabilité capillaire (substances vaso-actives, complément) : œdème *inflammatoire*, chaud, sensible. Principaux aspects : cellulite infectieuse ou inflammatoire, œdème de Quincke, œdème angio-neurotique.

2. Défaut de résorption du secteur interstitiel :

a) par baisse de pression oncotique des protéines (*hypoalbuminémie*) : penser surtout au foie (insuffisance hépatocellulaire), au rein (syndromes néphritique ou néphrotique), plus rarement à une fuite digestive (entéropathie exsudative) ou cutanée (dermatoses suintantes étendues) ; une dénutrition majeure (Kwashiorkor) ou liée au stade terminal d'une maladie sont fréquemment en cause ;

b) par augmentation de la pression veineuse post-capillaire : penser au cœur (insuffisance cardiaque droite ou globale, péricardite constrictive), à une fistule artério-veineuse, à un obstacle veineux (thrombose ou compression extrinsèque).

Traitement

1. Celui des œdèmes infectieux ou inflammatoires est étiologique.

2. Celui des œdèmes hémodynamiques ou hypoalbuminémiques comporte dans tous les cas un régime pauvre en sel. En cas d'ascite, son évacuation peut contribuer à un assèchement progressif de l'organisme via le péritoine. Les diurétiques de l'anse (furosémide) ou thiazidiques sont le plus souvent indiqués. Afin de majorer la déplétion, l'association avec un diurétique distal (spironolactone par exemple) peut se justifier, sous contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale.

INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE

Définie par une altération brutale de la fonction rénale (filtration glomérulaire). L'anurie (< 100 ml/j) et l'oligurie (< 400 ml/j), facilement distinguées de la rétention aiguë d'urines, sont de diagnostic facile. Sont parfois méconnues ou diagnostiquées tardivement les insuffisances rénales aiguës à diurèse conservée (ou avec polyurie).

Quatre mécanismes peuvent être en cause (voir tableau 156) :

1. Une *insuffisance rénale fonctionnelle* (contexte d'hypoperfusion rénale) : la reprise de la fonction rénale est rapide dès que les conditions de filtration normale sont rétablies (si le rein n'a pas souffert de cette situation lorsqu'elle se prolonge). Causes : déshydratation extracellulaire par diarrhée, vomissements abondants, coup de chaleur, polyurie (abus de diurétiques, insuffisance surrénale aiguë, hypercalcémies, acidocétose diabétique, diabète insipide...), modifications de l'hémodynamique intrarénale liée aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion, aux antagonistes de l'angiotensine II, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

2. Une *insuffisance rénale obstructive* (obstacle sur les *voies excrétrices*) : le rein reprend sa fonction normale dès la levée d'obstacle s'il n'en a pas souffert de manière prolongée. Causes : rétention aiguë d'urines par obstacle cervicoprostatique (globe vésical), lithiase, cancer pelvien, fibrose rétropéritonéale, etc.

3. Une *insuffisance rénale par obstruction vasculaire* : artérielle bilatérale ou sur rein unique (embolie, thrombose aiguë) ou thrombose bilatérale des veines rénales.

4. Une *insuffisance rénale parenchymateuse* :

a) la nécrose tubulaire aiguë : ischémique (état de choc par exemple), iatrogène (aminosides), toxique (produits de contraste), pigments (rhabdomyolyse, hémolyse), obstruction tubulaire (cylindres de chaînes légères dans le myélome) ;

b) les lésions tubulo-interstitielles aiguës, immuno-allergiques (malgré une dose normale, parfois accompagnées de signes extrarénaux à type de rash cutané, fièvre, hyperéosinophilie), infiltration cellulaire, sarcoïdose, infections ;

c) les néphropathies glomérulaires à évolution aiguë : glomérulonéphrite rapidement progressive ou glomérulonéphrite aiguë ;

d) les atteintes des vaisseaux intrarénaux : microangiopathie, embolies de cholestérol, vascularite.

Tableau 156. — Mécanismes et principales causes des insuffisances rénales aiguës.

MÉCANISME	CAUSES	DIAGNOSTIC	PRONOSTIC RÉNAL	TRAITEMENT
Insuffisance rénale fonctionnelle (prérénale)	Déshydratation : diarrhée, polyurie, vomissements ; traitement diurétique, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II, anti-inflammatoires non stéroïdiens	Contexte (hypo-volémie) Rapport Na/K < 1 Urée urinaire/urée plasmatique > 10	Guérison rapide si absence de souffrance rénale	Restaurer une perfusion rénale adéquate (réhydratation)
Obstruction urinaire (post-rénale)	Lithiase, tumeur prostatique (adénome, cancer), compression extrinsèque (cancer, fibrose rétropéritonéale)	Examen clinique : globe vésical, toucher rectal Échographie	Dépend de la cause	Levée d'obstacle ou dérivation urinaire

Tableau 156. — Mécanismes et principales causes des insuffisances rénales aiguës. (suite)

MÉCANISME	CAUSES	DIAGNOSTIC	PRONOSTIC RÉNAL	TRAITEMENT
Obstruction vasculaire	Obstruction artérielle bilatérale ou sur rein unique (embolie, thrombose aiguë) Thrombose bilatérale des veines rénales (déshydratation chez le nourrisson, syndrome néphrotique)	Douleurs, hématurie, hypertension artérielle, élévation des LDH Échographie-Doppler, scanner	Plutôt mauvais, dépend de la cause et du délai	Artériographie (si thrombose artérielle vue précocement) Anticoagulation
Insuffisance rénale parenchymateuse	<i>Nécrose tubulaire aiguë</i> : a) ischémique : état de choc septique, hémorragique, cardiogénique (voir p. 1327) b) toxique : produits de contraste, tétrachlorure de carbone, mercure, plomb, éthylène glycol... (voir tableau 193, p. 1291) c) médicamenteuse : (voir tableau 157, p. 853) d) pigments : rhabdomyolyse (voir p. 848), hémolyse e) obstruction tubulaire : cristaux, cylindres de chaînes légères dans le myélome (voir Rein du myélome, p. 860)	Contexte Rapport Na/K > 1 Urée urinaire/urée plasmatique < 10	Restauration habituelle de la fonction rénale Pas toujours réversible Très mauvais si nécrose corticale ischémique	Hémodialyse transitoire ou définitive Traitement étiologique
	<i>Néphrite tubulointerstitielle aiguë</i> : immuno-allergique, infiltration cellulaire, sarcoidose, infection (leptospiroses, Hantavirus)	Clinique, signes extra-rénaux (rash cutané, fièvre, hyperéosinophilie)	Plutôt bon, dépend de la cause	Discuter une corticothérapie
	<i>Glomérulonéphrite</i> : a) aiguë post-infectieuse b) proliférative extracapillaire diffuse (lupus, poly-angéite microscopique, syndrome de Wegener, syndrome de Goodpasture)	Syndrome néphritique Biopsie rénale ANCA, anti-MBG	Bon Variable	a) Antibiothérapie b) Corticothérapie Immunosuppresseurs, échanges plasmatiques
	<i>Vaisseaux intrarénaux</i> : microangiopathie, syndrome hémolytique et urémique, embolies de cholestérol, vascularite	Clinique Anémie hémolytique, thrombopénie	Variable	Échanges plasmatiques Corticothérapie

Diagnostic

1. Affirmé par l'élévation rapide de la créatininémie : elle augmente en moyenne de 50 à 100 $\mu\text{mol/l}$.

2. Orienter la recherche d'une cause en vérifiant de principe l'absence de deux facteurs d'insuffisance rénale :

a) hypoperfusion rénale (insuffisance rénale fonctionnelle) : signes de déshydratation et d'hypovolémie (soif, hypotension artérielle, pli cutané, oligurie, perte de poids). La composition des urines montre dans ces cas une natriurèse faible ($< 20 \text{ mmol/l}$) et un rapport Na/K inférieur à 1 (si la déshydratation n'est pas liée primitivement à une fuite de sodium par diurétiques, insuffisance surrénale, néphropathies avec perte de sel) ; le rapport urée urinaire/urée plasmatique est supérieur à 10 et la concentration de créatinine urinaire élevée, si le rein n'a pas eu le temps de souffrir de cet état ;

b) obstacle urinaire (palper sus-pubien, toucher rectal, fosses lombaires). Échographie à la recherche d'une dilatation des cavités, une lithiase.

3. En l'absence de ces facteurs, évoquer une insuffisance rénale organique par lésion du parenchyme rénal (néphrite aiguë tubulo-interstitielle, glomérulaire). Les urines sont alors riches en sodium ($> 40 \text{ mmol/l}$), et pauvres en créatinine. Chercher une des nombreuses causes (voir tableau 156).

Traitement

Indépendamment du traitement éventuel de la cause, toutes les insuffisances rénales aiguës *organiques* justifient de prescriptions thérapeutiques communes.

1. Il est préférable de diriger précocement le malade vers un centre spécialisé.

2. Les diurétiques de l'anse permettent parfois chez des malades oliguriques non hypovolémiques de faire réapparaître une diurèse : ils n'ont cependant aucun effet curatif sur les insuffisances rénales aiguës organiques et sont formellement contre-indiqués dans les insuffisances rénales aiguës fonctionnelles pouvant aggraver une hypovolémie.

3. Assurer pendant tout le cours de l'insuffisance rénale aiguë un apport calorique suffisant : 35 kcal/kg/j et une administration protidique de 0,8 g/kg/j. Si le patient se trouve dans l'impossibilité d'ingérer l'alimentation par voie buccale, il faut alors recourir à une alimentation par sonde digestive ou par voie parentérale (voir Alimentation artificielle, p. 18). Le maintien d'un excellent état nutritionnel est important et la réalisation de séances d'épuration extrarénale répétées permet d'assurer les apports nécessaires. Il faut prendre garde à limiter le potassium dans l'alimentation.

4. Pesée, quantification de la diurèse et examen clinique biquotidiens anticipent le risque d'hyperhydratation (apparition d'œdèmes ou de râles crépitants pulmonaires).

5. Suivre chaque jour la diurèse, les taux d'urée, de créatinine et des électrolytes suivants : Na, HCO_3 , Ca, Ph, K, ainsi que le taux d'hémoglobine, des protides et de la glycémie. Sur les enregistrements électrocardiographiques, dépister des modifications de l'onde T révélatrices d'une hyperkaliémie.

6. À la phase aiguë, utiliser un appareillage de surveillance automatique (électrocardiogramme, fréquence respiratoire, fréquence cardiaque). La mise en place d'un cathéter veineux central avec prise de pression peut être nécessaire.

7. L'apport d'eau et d'électrolytes doit être défini chaque jour en fonction des résultats ci-dessus. En principe, l'apport hydrique chez un malade totalement anurique, n'ayant pas de pertes extrarénale anormalement élevées, ne doit pas dépasser 500 à 600 ml/24 h. Le poids du malade doit rester stable.

8. *L'épuration extrarénale* (voir Dialyse péritonéale, p. 128 et Hémodialyse, p. 181) est nécessaire dans les circonstances suivantes :

a) œdème pulmonaire, encéphalopathie, hémorragie digestive, péricardite ;

b) gravité de l'insuffisance rénale, urée sanguine supérieure à 35 mmol/l (discuté) ;

c) hyperkaliémie supérieure à 6,5 mmol/l ou rapidement évolutive, acidose métabolique sévère ($\text{HCO}_3^- < 8$ mmol/l, $\text{pH} < 7,2$).

PRINCIPALES VARIÉTÉS DE NÉPHROPATHIES MÉDICAMENTEUSES

Tableau 157. — Principales variétés de néphropathies médicamenteuses.

TYPE DE NÉPHROPATHIE	MÉDICAMENTS	
Insuffisance rénale aiguë (toxicité tubulaire, tubulo-interstitielle ou interstitielle aiguë)	Toxicité directe	Aminoglycosides Amphotéricine B Tétracyclines, colistine Ténofovir, cidofovir, foscarnet, aciclovir, inhibiteurs de la protéase du VIH Bismuth, mercure Méthotrexate Produits de contraste iodés Immunoglobulines IV Cisplatine Produits fortement osmotiques (Mannitol)
	Mécanisme immuno-allergique	Anti-inflammatoires non stéroïdiens Diurétiques thiazidiques Furosémide Antivitamine K Allopurinol Méthicilline, pénicilline G, ampicilline Rifampicine Ciprofloxacine Triméthoprim-Cotrimoxazole Oméprazole
Néphropathie progressive ou chronique (avec ou sans insuffisance rénale)	Néphrite interstitielle	Analgésiques Sels de lithium Méthyl CCNU Dérivés du platine Acide aristolochique
	Néphropathies glomérulaires : protéinurie	Pénicillamine Sels d'or Sels de bismuth Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Tableau 157. — Principales variétés de néphropathies médicamenteuses. (suite)

TYPE DE NÉPHROPATHIE		MÉDICAMENTS
	Microangiopathie thrombotique	Cyclosporine, FK506 Anti-VEGF Gemcitabine Cocaïne Quinine Contraceptifs oraux Mitomycine C

SYNDROME NÉPHRITIQUE AIGU

Prolifération cellulaire inflammatoire intraglomérulaire avec parfois des dépôts anormaux (complexes immuns, immunoglobulines, complément...) : il est typiquement observé au cours de la glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse, mais peut révéler une glomérulonéphrite membrano-proliférative, une néphropathie du purpura rhumatoïde, une néphropathie lupique, un syndrome de Wegener, un syndrome de Goodpasture, etc.

Diagnostic

Basé sur l'apparition brutale d'œdèmes, d'une protéinurie, d'une hématurie, d'une hypertension artérielle et très souvent d'une insuffisance rénale.

SYNDROME NÉPHROTIQUE

Résulte d'une néphropathie glomérulaire avec fuite d'albumine et hypoalbuminémie. Principales causes :

1. Syndromes néphrotiques secondaires :

a) à une maladie générale : diabète, amylose, lupus, purpura rhumatoïde, vascularite, syndrome d'Alport, hépatite B et C, VIH ;

b) à certains médicaments (sels d'or, D-pénicillamine, anti-inflammatoires non stéroïdiens).

2. Syndromes néphrotiques des glomérulonéphrites primitives (voir p. 857) et de la néphrose lipoïdique (voir p. 855).

Diagnostic

Basé sur :

1. La protéinurie abondante (> 3 g/24 h).

2. L'hypoalbuminémie (< 30 g/l) et l'hypoprotidémie.

3. Les œdèmes blancs et mous (peuvent disparaître ou manquer en cas de déplétion hydrosodée).

Explorations

1. Diminution des protéines totales du plasma (< 60 g/l).

2. Hypoalbuminémie (< 30 g/l). À l'électrophorèse des protéines plasmatiques, augmentation des alpha-2 globulines et souvent baisse des immunoglobulines.

3. Augmentation fréquente du cholestérol sanguin.

4. Dosage de la créatininémie, recherche d'une hématurie.

5. La biopsie rénale est très souvent nécessaire pour préciser la nature de la glomérulopathie et le traitement (voir Néphrose lipoïdique, p. 855 et Glomérulonéphrites primitives, p. 857).

Principales complications

1. Sensibilité accrue aux infections bactériennes, accidents thromboemboliques (notamment thrombose des veines rénales).
2. Dans les syndromes néphrotiques de longue évolution, risque cardiovasculaire, dénutrition protéique, retard de croissance chez l'enfant.
3. Évolution de la néphropathie causale vers l'insuffisance rénale chronique.

Traitement

1. *Symptomatique.* Dans tous les cas, traitement du syndrome œdémateux par restriction hydrosodée, diurétiques (diurétiques de l'anse, thiazidiques, éventuellement modamide ou spironolactone). Si albuminémie inférieure à 20 g/l, prévention des accidents thromboemboliques par antivitamine K. Les régimes hypo- ou hyperprotéidiques sont contre-indiqués. Chez l'enfant, supplémentation en vitamine D et en calcium.

2. *Étiologique.* Il n'est pas toujours possible. Il dépend de la nature de la néphropathie glomérulaire et donc des données anatomopathologiques et/ou du contexte.

NÉPHROSE LIPOÏDIQUE

Syn : syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes. Correspond à des glomérules normaux en microscopie optique et immunofluorescence négative, et parfois à une hyalinose segmentaire et focale. Syndrome néphrotique le plus fréquent chez l'enfant.

Diagnostic

Syndrome néphrotique pur (sans hypertension artérielle, ni hématurie, ni insuffisance rénale, ou alors seulement fonctionnelle par hypovolémie).

Explorations

Biopsie si sujet adulte ou si présentation ou évolution atypique.

Traitement

1. Corticothérapie (bien que des rémissions et des guérisons spontanées puissent se voir). Le schéma suivant peut être proposé : 1 mg/kg/j de prednisone jusqu'à la rémission, puis décroissance progressive pendant 3 à 4 mois suivants. Chez l'enfant, la dose initiale est de 60 mg/m²/j à poursuivre pendant 2 mois puis 60 mg/m² 1 jour sur 2 et décroissance pour une durée totale de 4 mois 1/2).

2. Dans certains cas, l'évolution est caractérisée par une récurrence dès la baisse ou l'arrêt des corticoïdes (cortico-dépendance) ou des rechutes fréquentes. Dans ces dernières éventualités, l'usage d'immunosuppresseurs est justifié (ciclosporine, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil) mais ces traitements ne seront entrepris qu'en milieu hospitalier spécialisé. Beaucoup plus rares sont les formes cortico-résistantes.

SYNDROMES NÉPHROTIQUES FAMILIAUX

Dans des syndromes néphrotiques a priori idiopathiques, des mutations portant sur une quinzaine de gènes ont été identifiées récemment et rendent compte d'une majorité des cas familiaux mais peuvent aussi être décelées dans 10-20 % des cas sporadiques (voir tableau 158). Ces formes génétiques sont le plus souvent

résistantes aux traitements usuels, en particulier corticoïdes et inhibiteurs de la calcineurine. Ces gènes codent le plus souvent pour des protéines podocytaires. Une mutation doit être recherchée en cas de début très précoce de la maladie (<1 an) ou en cas de cortico-résistance, chez l'enfant en particulier.

Tableau 158. — Syndromes néphrotiques familiaux : principaux gènes impliqués.

SYNDROME	GÈNE	PROTÉINE	TRANSMISSION
de type finlandais	<i>NPHS1</i>	Néphrine	AR
résistant aux stéroïdes de type 2	<i>NPHS2</i>	Podocine	AR
résistant aux stéroïdes de type 3	<i>PLCE1</i>	Phospholipase C epsilon 1	AR
de Denys-Drash	<i>WT1</i>	<i>Wilms tumor 1</i>	AD
de Frasier	<i>WT1</i>	<i>Wilms tumor 1</i>	AD
HSF de type 1	<i>ACTN4</i>	Alpha-actinine 4	AD
HSF de type 2	<i>TRPC6</i>	<i>Transient receptor potential cation channel, homolog 6</i>	AD
HSF de type 3	<i>CD2AP</i>	<i>CD2-associated protéine</i>	AR/AD

HSF : hyalinose segmentaire et focale ; AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant.

GLOMÉRULONÉPHRITE AIGÜE

Origine infectieuse (fréquemment streptococcique), 3 semaines avant l'apparition des signes rénaux, on retrouve un épisode infectieux, en particulier une angine, une scarlatine, une sinusite, une pyodermite ou une infection localisée. Guérit sans séquelles.

Diagnostic

Syndrome néphritique : œdèmes plus ou moins nets, poussée d'hypertension artérielle, hématurie microscopique ou macroscopique (urines rares et foncées), protéinurie, altération le plus souvent modérée de la fonction rénale.

Explorations

1. Protéinurie (parfois syndrome néphrotique transitoire), hématurie.

2. Abaissement du complément sérique (C3), très en faveur du diagnostic de glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse. Le retour à la normale du C3 en 4 à 6 semaines atteste de la guérison de la maladie.

3. Le diagnostic peut être affirmé par la ponction biopsie rénale (systématique chez l'adulte) révélant une glomérulonéphrite proliférative endocapillaire, un aspect exsudatif avec polynucléaires et des dépôts extra-membraneux (humps).

Traitement

Antibiotiques si le foyer infectieux persiste. Repos, restriction hydrosodée, diurétiques et hypotenseurs.

NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES

Syn. : glomérulonéphrites, glomérulopathies. Ensemble des maladies rénales où les lésions sont primitivement glomérulaires qu'il s'agisse, isolés ou associés, de dépôts anormaux (immunoglobulines, complexes immuns, complément, substance amyloïde...), de prolifération des cellules mésangiales, endothéliales ou épithéliales, de lésions de sclérose, de nécrose ou secondaires à l'ischémie par exemple. L'anomalie urinaire commune à toutes les affections est la protéinurie qui peut être très abondante et réaliser alors un syndrome néphrotique. Une hématurie micro- ou macroscopique est souvent associée à la protéinurie. La biopsie rénale doit toujours être faite en l'absence de contre-indication (voir p. 1681).

On distingue :

1. Les glomérulonéphrites chroniques secondaires :

a) à une maladie générale qui peut être ignorée ou latente ou dont l'atteinte rénale n'est qu'une des manifestations : diabète, lupus, amylose, purpura rhumatoïde (maladie de Schönlein-Henoch), syndrome de Goodpasture, syndrome de Wegener, myélome, syndrome d'Alport ;

b) à des médicaments : sels d'or, pénicillamine, par exemple (voir tableau 157, p. 853).

2. Les glomérulonéphrites primitives : elles sont classées selon l'aspect histologique observé par biopsie rénale (voir tableau 159).

Tableau 159. — Glomérulonéphrites primitives : principaux aspects cliniques et évolutifs.

BIOPSIE RÉNALE	CLINIQUE	ÉVOLUTION	TRAITEMENT
Glomérulonéphrites prolifératives extra-et/ou endocapillaires	Glomérulonéphrites rapidement progressives ; insuffisance rénale aiguë ; syndrome néphritique ; ANCA, anti-MBG dans le sérum	Aggravation rapide Anurie fréquente	Pronostic sévère justifiant une corticothérapie à forte dose, des immunosuppresseurs, parfois des échanges plasmatiques. Efficacité inconstante
1) Lésions glomérulaires minimales (LGM) 2) Hyalinose segmentaire et focale (HSF)	Syndrome néphrotique le plus souvent pur dans les LGM	LGM : corticothérapie efficace. Cortico-dépendance et rechutes possibles HSF : corticothérapie d'efficacité variable. Cortico-résistance et progression fréquente vers l'insuffisance rénale chronique	Prednisone : forte dose initiale (1 mg/kg/j ou 60 mg/m ²) suivie d'une décroissance lente. Associer un immunosuppresseur (ciclosporine le plus souvent) si cortico-dépendance ou rechutes multiples
Glomérulonéphrite extra-membraneuse : dépôts d'IgG et de complément (C3) sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire	Syndrome néphrotique	Rémissions spontanées possibles Insuffisance rénale chronique possible	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Si signes de gravité et syndrome néphrotique persistant, corticoïdes et immunosuppresseurs

ANCA : anticorps anticytoplasme des neutrophiles ; MBG : membrane basale glomérulaire.

Tableau 159. — Glomérulonéphrites primitives :
principaux aspects cliniques et évolutifs. (suite)

BIOPSIE RÉNALE	CLINIQUE	ÉVOLUTION	TRAITEMENT
Glomérulonéphrite membrano-proliférative	Hypocomplémentémie, facteur néphritique C3 Syndrome néphrotique	Insuffisance rénale chronique possible	Si signes de gravité, discuter corticoïdes (efficacité inconstante)
Glomérulonéphrite à dépôts intercapillaires d'IgA (maladie de Berger)	Hématurie micro- ou macroscopique intermittente et protéinurie	Insuffisance rénale chronique possible	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion Si signes de gravité, corticothérapie 6 mois

ANCA : anticorps anticytoplasme des neutrophiles ; MBG : membrane basale glomérulaire.

REIN DES VASCULARITES

Le terme de vascularite regroupe des maladies systémiques (granulomatose de Wegener, angéite de Churg et Strauss, polyangéite microscopique, cryoglobulinémie essentielle, purpura rhumatoïde, syndrome de Goodpasture, voir chacun de ces mots) caractérisées selon les cas par des lésions des artères et artérioles intrarénales et des capillaires glomérulaires parmi lesquelles des lésions de vascularite nécrosante.

Diagnostic

Insuffisance rénale aiguë ou rapidement progressive avec hématurie micro- ou macroscopique et protéinurie.

Signes extra-rénaux quand ils existent.

Explorations

1. Rechercher la présence d'ANCA (voir Vascularites à ANCA, p. 1009) ou d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire : oriente le diagnostic.

2. Biopsie rénale indispensable.

Traitement

Le plus rapidement possible, corticoïde, immunosuppresseurs, voire échanges plasmatiques pour éviter la progression de l'insuffisance rénale.

ATTEINTE RÉNALE DE LA LIPODYSTROPHIE PARTIELLE

Syn : lipodystrophie progressive, maladie de Barraquer-Simons. Maladie acquise de cause inconnue. Pronostic rénal défavorable.

Diagnostic

1. Début dans l'enfance : disparition progressive de la graisse sous-cutanée de la face et moins constamment des membres supérieurs et du tronc.

2. L'atteinte rénale est fréquente sous forme d'une glomérulonéphrite membrano-proliférative de type II avec dépôts denses au sein des membranes basales. Évolution chronique souvent sévère.

Explorations

Baisse de la fraction C3 du complément et présence d'un facteur néphritique (C3 Nef) traduisant une activation de la voie alterne du complément (voir p. 1594).

Traitement

Efficacité de la corticothérapie inconstante. Recours à la dialyse. La maladie récidive sur le greffon après transplantation.

SYNDROME D'ALPORT

Maladie génétique liée à une mutation d'un gène codant pour une chaîne alpha du collagène IV de certaines membranes basales, notamment du capillaire glomérulaire. Il existe plusieurs modes de transmission dont le plus fréquent est la transmission liée à l'X (Xq22).

Diagnostic

1. Néphropathie glomérulaire. Elle se manifeste en général très tôt dans la vie par une hématurie parfois macroscopique et intermittente. Une protéinurie apparaît plus tardivement parfois néphrotique. Progression de l'insuffisance rénale chronique conduisant les patients vers l'hémodialyse périodique vers l'âge de 20 ou 30 ans.

2. Surdité de perception d'apparition progressive.

3. Lésions oculaires touchant essentiellement le cristallin (lenticône) et parfois la macula.

4. Formes sans atteinte auditive ni oculaire, ou associées à une thrombopathie.

Traitement

Antiprot  inurique (inhibiteurs de l'enzyme de conversion). Dialyse et transplantation rénale.

AMYLOSE RÉNALE

Néphropathie caractérisée par des dépôts de substance amylo  ide dont il existe plusieurs types :

1. Amylose AA de la fièvre méditerranéenne familiale (maladie périodique), des suppurations ou des maladies inflammatoires chroniques.

2. Amylose AL primitive ou secondaire au myélome.

3. Autres amyloses héréditaires (transthyrétine, apolipoprotéine AI ou AII, g  l-soline, lysozyme, chaîne alpha du fibrinogène).

Diagnostic

Syndrome néphrotique très fréquent. La taille des reins est parfois augmentée, ce qui est très évocateur dans un contexte d'insuffisance rénale. L'évolution se fait habituellement vers l'insuffisance rénale chronique.

Exploration

Biopsie rénale (si le diagnostic n'est pas porté par la biopsie d'un autre tissu concerné par les dépôts d'amylose).

Traitement

1. Amylose AA de la fièvre méditerranéenne : prévenue par la colchicine (voir p. 103).

2. Amylose AL : les traitements à visée hématologique s'inspirant de ceux du myélome multiple (voir p. 725) peuvent avoir un effet sur l'amylose AL primitive.

3. L'insuffisance rénale peut nécessiter le recours à la dialyse, voire à la transplantation rénale.

REIN DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ

L'atteinte rénale est extrêmement fréquente et fait toute la gravité de la maladie. On distingue six classes selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé : glomérules normaux en microscopie optique et dépôts mésangiaux (I) ; prolifération mésangiale (II) ; glomérulonéphrite proliférative segmentaire et focale (III) ; glomérulonéphrite proliférative diffuse (IV) ; glomérulonéphrite extramembraneuse (V) ; sclérose glomérulaire évoluée (VI). Elle peut être révélatrice d'un lupus érythémateux disséminé (voir p. 1001).

Diagnostic

Protéinurie parfois abondante avec syndrome néphrotique, associée à une hématurie microscopique. Un syndrome néphritique aigu peut marquer le début de l'atteinte rénale.

Explorations

Biopsie rénale indispensable si anomalie du sédiment urinaire pour préciser les lésions glomérulaires et définir le traitement.

Traitement

Voir Lupus érythémateux disséminé p. 1001. Les formes sévères (classes III et IV) justifient d'associer corticoïdes et immunosuppresseur, ce qui peut éviter l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique et la dialyse.

SYNDROME DE GOODPASTURE

Syndrome relativement rare frappant plus les hommes que les femmes caractérisé par la présence d'auto-anticorps anti-membrane basale glomérulaire, actifs également contre les alvéoles pulmonaires.

Diagnostic

Hémoptygies avec radiologiquement un syndrome alvéolo-interstitiel qui peut être fugace. Atteinte rénale inaugurale ou secondaire, parfois isolée, caractérisée par un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive avec à la biopsie des lésions de vascularite nécrosante. Anurie fréquente et mauvais pronostic rénal avec risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

Explorations

Auto-anticorps anti-membrane basale glomérulaire dans le sang et le long de la membrane basale glomérulaire (aspect linéaire). Lavage broncho-alvéolaire (sidérophages).

Traitement

Corticoïdes, immunosuppresseurs et échanges plasmatiques.

REIN DU MYÉLOME

L'atteinte de la fonction rénale au cours du myélome peut résulter de plusieurs facteurs.

1. Une protéinurie de chaînes légères (voir p. 847), dont les conséquences peuvent revêtir trois aspects distincts :

a) une *néphropathie tubulo-interstitielle aiguë*, résultant de la coprécipitation des chaînes légères monoclonales (Kappa ou Lambda) et de la protéine de Tamm Horsfall (présentes dans la branche ascendante de l'anse de Henlé) dans les tubules

entraînant une insuffisance rénale aiguë (voir p. 850). Cet accident est favorisé par une réduction du débit de filtration glomérulaire (déshydratation), des urines acides, ou par l'interaction de substances comme les agents de contraste iodés ;

b) une *maladie par dépôts de chaînes légères dans les capillaires glomérulaires* (maladie des dépôts de chaînes légères ou syndrome de Randall, voir p. 727) ;

c) la *constitution de dépôts de substance amyloïde* faite de chaînes légères (amylose AL, voir p. 1017).

Dans ces deux derniers cas, la nature de la protéinurie est modifiée : aux chaînes légères se superpose une protéinurie de type glomérulaire sur l'électrophorèse des protéines urinaires.

2. *L'hypercalcémie* peut être également responsable d'une insuffisance rénale secondaire à la polyurie et à la déshydratation (voir p. 889).

Diagnostic

L'atteinte rénale peut être révélatrice. À ce titre, toute insuffisance rénale aiguë ou chronique chez un sujet d'âge mûr légitime la recherche d'une protéine monoclonale dans le sang et les urines.

Traitement

1. Préventif : diurèse entretenue par boissons abondantes et modérément alcalines (sauf si hypercalcémie : risque de néphrocalcinose). Renforcer ces mesures en cas d'injection de produits de contraste iodés (urographie intraveineuse, scanner avec injection notamment).

2. Curatif : après compensation d'une éventuelle déshydratation, tenter une diurèse forcée par furosémide, en compensant rigoureusement le volume de la diurèse par un apport de solutés salés. Maintenir le pH urinaire à plus de 7 par une alcalinisation adéquate. En cas d'échec, épuration extrarénale.

3. Étiologique : traitement du myélome multiple (p. 725), de l'amylose AL (p. 1017).

NÉPHROPATHIES DES CRYOGLOBULINÉMIES MIXTES

L'atteinte rénale peut se manifester par un syndrome néphritique aigu avec insuffisance rénale aiguë parfois irréversible ou par une insuffisance rénale chronique progressive avec protéinurie, parfois hématurie, dont l'évolution peut être sévère. Voir Cryoglobulinémies, p. 728.

SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE

Syndrome rare caractérisé par des lésions de microangiopathie thrombotique prédominant dans les capillaires glomérulaires. Causes multiples : infection virale, infection bactérienne notamment entérocolite à *E. coli* 0157:H7 (qui peut survenir par petites épidémies d'origine alimentaire), contraceptifs oraux, post-partum, cancers, chimiothérapie anticancéreuse. Dans les formes atypiques, facteurs génétiques avec mutations homo- ou hétérozygotes de facteur régulateurs de la voie alterne du complément (facteur H, facteur I, MCP) ou présence d'anticorps anti-facteur H. Voir aussi Syndrome de Moschcowitz (ou purpura thrombotique thrombocytopénique, p. 731).

Diagnostic

Insuffisance rénale souvent oligo-anurique. Purpura.

Explorations

1. Hémogramme (clé du diagnostic) : thrombopénie (souvent majeure), anémie hémolytique avec hématies fragmentées (schizocytes) et haptoglobine effondrée.

2. Biopsie rénale : microthrombi et lésions capillaires glomérulaires.

Traitement

Perfusions de plasma frais congelé, échanges plasmatiques et dialyse si nécessaire. Le pronostic rénal est favorable dans les formes typiques de l'enfant. Il est moins bon chez l'adulte et dans les formes atypiques.

NÉPHROPATHIES GRAVIDIQUES

Ensemble des complications rénales de la grossesse ou de ses suites immédiates. Voir Pré-éclampsie, p. 1396, Éclampsie, p. 1397, Syndrome hémolytique et urémique, ci-dessus.

NÉCROSE CORTICALE RÉNALE BILATÉRALE

Syn : syndrome de Sheehan. Nécrose de tous les éléments anatomiques compris dans la zone située le long de la région corticale des deux reins. Observée dans les suites d'une grossesse compliquée d'un hématome rétroplacentaire, d'une pancréatite aiguë, d'une septicémie ou, chez l'enfant, d'une déshydratation grave.

Diagnostic

Dans la forme massive, diffuse, anurie irréversible. La forme partielle, focale, peut évoluer vers l'insuffisance rénale chronique avec fonction rénale résiduelle.

Exploration

L'IRM rénale est l'examen de choix.

Traitement

Dans les nécroses totales, hémodialyse et/ou transplantation rénale (l'anurie est définitive et le plus souvent totale).

FIÈVRE HÉMORRAGIQUE AVEC SYNDROME RÉNAL

Maladie due à des Hantavirus appartenant à la famille des *Bunyaviridae*. L'agent pathogène est transmis par des petits rongeurs du genre campagnol. La pénétration du virus chez l'homme se fait par voie respiratoire généralement en milieu rural et après un séjour en milieu mal ventilé (grenier par exemple). En France, l'affection est souvent localisée dans les régions de l'Est et du Nord (elle existe dans d'autres régions du monde sous d'autres noms : nephropathia epidemica en Europe du Nord, fièvre hémorragique de Corée en Extrême-Orient...).

Diagnostic

Fièvre, myalgies, lombalgies, troubles digestifs, myopie aiguë très évocatrice, thrombopénie. L'atteinte rénale (néphropathie interstitielle aiguë) apparaît au bout de quelques jours, faite d'une protéinurie parfois abondante, d'une hématurie et d'une insuffisance rénale. Elle s'accompagne de douleurs lombaires. La guérison se fait spontanément vers la guérison sans séquelle.

La fréquence de la maladie est certainement sous-estimée : tout syndrome grippal avec thrombopénie et atteinte rénale doit faire évoquer le diagnostic.

Explorations

Sérodiagnostic et identification de la souche virale (virus Puumala en Europe du Nord et en France).

Traitement

Pas de traitement spécifique. L'insuffisance rénale rend parfois nécessaire le recours à quelques séances d'hémodialyse.

FIBROSE RÉTROPÉRITONÉALE

Fibrose par envahissement de la graisse rétropéritonéale par un processus inflammatoire cellulo-fibreux engageant la veine cave et les uretères. Causes :

1. Envahissement tumoral du rétropéritoine par un cancer pancréatique, gastrique, ovarien, utérin, mammaire, un lymphome malin, etc.

2. Fibrose rétropéritonéale idiopathique, histiocytose de type Chester-Erdheim ou fibrose secondaire à un traitement prolongé par de fortes doses de méthylsergide chez les migraineux ou à un anévrisme de l'aorte abdominale.

Le pronostic dépend de la cause de la fibrose (cancer), de son éventuelle extension avec destruction progressive des reins et insuffisance rénale chronique.

Diagnostic

Basé sur :

1. Les lombalgies, parfois des épisodes douloureux, souvent bilatéraux à type de coliques néphrétiques.

2. La nycturie ou des épisodes oliguriques ou anuriques à éclipse très évocateurs.

3. Une insuffisance rénale progressive.

4. Un syndrome inflammatoire.

Explorations

Échographie : dilatation bilatérale parfois asymétrique des cavités pyélocalicielles. Le scanner ou l'IRM visualisent la fibrose, son extension, les uretères et les artères rénales qui peuvent être engagées. Biopsie en cas de doute étiologique.

Traitement

Chirurgical : urétérolyse. Médical : corticothérapie, tamoxifène. Rémissions complètes prolongées possibles, mais risque de rechute nécessitant un suivi prolongé.

NÉPHROCALCINOSE

Augmentation diffuse du contenu en calcium des reins sous forme microscopique ou macroscopique. Causes :

1. Toutes les causes d'*hypercalcémie chronique* : intoxication vitaminique D, hyperparathyroïdie, sarcoïdose, lésions osseuses lytiques, ostéoporose rapidement progressive (immobilisation, Cushing), excès de calcium (syndrome de Burnett chez les ulcéreux buveurs de lait ou traités par les alcalins). L'hypercalcémie peut avoir disparu quand on découvre la néphrocalcinose, par exemple lorsque celle-ci entraîne une insuffisance rénale qui tend à masquer l'élévation du calcium sanguin.

2. Certaines *tubulopathies* (syndrome de Dent, syndrome de Bartter, acidose tubulaire distale), l'hypercalciurie idiopathique, le syndrome d'hypercalciurie hypomagnésémique, certains syndromes de Fanconi, l'hypothyroïdie congénitale, l'hypokaliémie chronique, l'oxalose ou hyperoxalurie primitive.

3. *Causes locales* : ectasies canaliculaires précalicielles ou maladie de Cacchi et Ricci (voir p. 864), nécrose papillaire rénale (voir p. 869), nécrose corticale. Le rein « mastic » de la tuberculose rénale correspond à d'anciennes cavernes contenant du caseum secondairement calcifié.

ECTASIES CANALICULAIRES PRÉCALICIELLES

Syn : rein en éponge ou maladie de Cacchi et Ricci. Maladie congénitale bénigne, parfois familiale, caractérisée par des dilatations kystiques des tubules collecteurs dans la région médullaire précalicelle.

Diagnostic

Épisodes de coliques néphrétiques dues à la migration de petits calculs formés dans les ectasies tubulaires. Maladie fréquemment associée à une hypercalciurie et une hypocitraturie sans acidose (traduisant un déficit distal incomplet de l'acidification des urines).

Explorations

Le diagnostic est fait par l'urographie intraveineuse ou le scanner à la phase d'excrétion montrant l'opacification par le produit de contraste des tubes collecteurs dilatés en regard des fonds caliciels sous forme de stries convergentes. Sur le cliché sans préparation, les calculs sont regroupés en regard des calices.

Traitement

Celui des complications (pas de traitement spécifique).

TUBULOPATHIES CHRONIQUES

Dysfonctionnement tubulaire congénital ou acquis. Congénital (voir tableau 160) ou parfois associé à des maladies chroniques acquises : myélome, sarcoidose, syndrome de Gougerot-Sjögren, abus d'analgésiques, intoxication par les métaux lourds, etc.

NÉPHRITES INTERSTITIELLES

Maladies rénales caractérisées par des phénomènes inflammatoires avec ou sans fibrose du tissu interstitiel. Selon le processus en cause et l'évolution, on les classe en plusieurs catégories :

1. *Néphrites interstitielles aiguës* :

- a) infectieuses (pyélonéphrite aiguë, voir p. 868) ;
- b) immuno-allergiques (voir Insuffisance rénale aiguë, p. 850).

2. *Néphrites interstitielles chroniques* :

a) infectieuses (syn : pyélonéphrites chroniques). Elles ont pour origine une anomalie acquise ou congénitale de la voie excrétrice : lithiase, malformation de la jonction pyélo-urétérale, méga-uretère, reflux vésico-urétéral, hypertrophie prostatique. Elles évoluent le plus souvent lentement vers l'insuffisance rénale chronique. L'hypertension artérielle est modérée et tardive. La polyurie est fréquente avec fuite sodée urinaire ;

b) non infectieuses. La plus caractéristique est la néphropathie par abus d'analgésiques essentiellement la phénacétine (retirée du marché) et à un moindre degré le paracétamol et les salicylés. L'ingestion de quantités importantes d'analgésiques est nécessaire à l'apparition de la néphropathie. Les épisodes de nécrose papillaire en sont très évocateurs (mais non pathognomoniques). L'arrêt de l'intoxication permet à un stade précoce d'arrêter l'évolution ;

c) autres causes de néphrites interstitielles chroniques : hypercalcémie, déficit potassique chronique (par exemple, abus de laxatifs et/ou de diurétiques), lithium, herbes chinoises ou néphropathie des Balkans (acide aristolochique).

3. *Granulomes interstitiels* :

Formes particulières de néphropathies interstitielles aiguës ou chroniques où les lésions non diffuses forment des amas inflammatoires cellulaires. Seule la biopsie rénale permet d'en faire le diagnostic et d'orienter la recherche étiologique : sarcoidose, tuberculose, médicament (méthicilline), toxoplasmose, lèpre, maladie de Wegener, etc.

Tableau 160. — Principales tubulopathies congénitales.

VARIÉTÉ	SIGNES CLINIQUES	SIGNES BIOLOGIQUES	TRAITEMENT	REMARQUES
Tube distal				
Diabète insipide néphrogénique héréditaire	Polyurie insipide	Pas d'action de l'ADH	Prévenir les accidents de déshydratation cellulaire : apport hydrique important et régime restreint en Na. Amélioration progressive	Touche les hommes, mais transmis par les femmes
Acidose tubulaire distale	Retard de croissance, soif, polyurie, vomissements, constipation, rachitisme, néphrocalcinose et coliques néphrétiques	Urines : alcalines avec fuite de Ca, K, PO_4H et forte baisse de NH_4 . Sang, acidose hyperchlorémique, hypokaliémie	Bicarbonate de sodium ou citrate de potassium (2 à 4 g/j). Régime pauvre en sel	Une forme transitoire du nourrisson guérit au cours de la 2 ^e année (syndrome de Lightwood)
Glycosurie rénale primitive	Aucun	Glycosurie sans hyperglycémie 500 mg/l à 100 g/l	Aucun	Bénin
Cystinurie (voir p. 974)	Lithiase cystinique	Urines : excès de cystine de lysine et de divers autres acides aminés	Boissons abondantes et alcalinisation Pénicillamine	En cas de lithiases récidivantes, risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique
Rachitisme hypophosphaté-mique lié à l'X (voir p. 1107)	Rachitisme avec déformations prédominant sur les membres inférieurs. Douleurs osseuses	Hypophosphorémie avec hyperphosphaturie, normocalcémie et excrétion urinaire de calcium normale	Vitamine D2 à doses suffisantes (pour que $\text{P} > 25 \text{ mg}$ et $\text{Ca} < 115 \text{ mg/l}$ dans le plasma) et prolongées. Apports de phosphate	Nanisme dysharmonieux
Syndrome de De Toni-Debré Fanconi	Rachitisme, ostéomalacie, retard de croissance, douleurs ostéo-articulaires, syndrome polyuro-polydipsique	Glycosurie, amino-acidurie, hypophosphorémie et hyperphosphaturie, hypokaliémie et hyperkaliurie, hypo-uricémie et hyperuricurie, bêta-2-microglobulinurie et acidose métabolique hyperchlorémique	Potassium, vitamine D2 et alcalinisation	Tubulopathie primitive ou secondaire à un désordre métabolique général : 1. Cystinose (cause la plus fréquente) : voir p. 973 2. Intolérance au fructose, tyrosinémie, maladies mitochondriales, syndrome de Lowe, syndrome de Fanconi-Bickel, ARC syndrome, glycogénose, galactosémie, maladie de Wilson.

Attention / Ce serait une faute de prendre pour une tubulopathie congénitale (notamment une acidose tubulaire) le rétentionnement rénal d'une anomalie congénitale des voies urinaires excrétrices.

NÉPHRONOPHTISE

Néphropathie juvénile tubulo-interstitielle chronique familiale se transmettant selon le mode autosomique récessif. Quatre variants sont décrits : une forme juvénile (mutation du gène *NPH1* en 2q13), une forme infantile (mutation du gène *NPH2* en 9q31), une forme de l'adolescent (mutation du gène *NPH3* en 3q22) et une forme de l'adulte (mutations du gène *NPH4* en 1p36), avec un âge médian de début de la maladie respectivement vers 13, 1 à 3, 19 et 11 à 34 ans. La néphropathie est parfois associée à une atteinte oculaire, la dégénérescence tapéto-rétinienne (syndrome de Senior-Löken), à une apraxie oculomotrice (syndrome de Cogan) ou à une atteinte cérébrale (hypoplasie du vermis cérébelleux, ataxie, hypotonie, retard de développement, troubles de la ventilation et apraxie oculomotrice, définissant le syndrome de Joubert).

Diagnostic

Polyurie, polydipsie parfois importante, retard de croissance, anomalies osseuses et insuffisance rénale progressive, absence de protéinurie. Fréquence d'un syndrome de perte de sodium avec insuffisance rénale fonctionnelle. L'insuffisance rénale d'abord modérée évolue vers le stade terminal.

Explorations

L'échographie peut montrer des kystes médullaires.

Le diagnostic repose sur la notion de maladie familiale, si d'autres membres de la fratrie sont atteints et surtout sur la biopsie rénale.

LITHIASES RÉNALES

1. *Lithiase calcique*, la plus fréquente (90 %). Il s'agit le plus souvent d'oxalate de calcium, plus rarement de phosphate ou de carbonate de calcium ; ces calculs sont radio-opaques.

2. *Lithiase phospho-ammoniac-magnésienne* (1-2 %). C'est une lithiase survenant dans des urines infectées, de pH alcalin ; plus fréquente chez la femme ; calculs radiologiquement moins opaques que l'oxalate de calcium.

3. *Lithiase urique* (5-10 % des calculs urinaires). Radio-transparente, sauf si calcifiée ; le pH des urines est acide ; elle n'est pas toujours associée à une hyperuricémie.

4. *Lithiase cystinique*, rare (moins de 1 %). Souvent familiale, précoce et récidivante. Les calculs sont faiblement radio-opaques et de contour lisse. Le diagnostic est affirmé par chromatographie des acides aminés urinaires voir tableau 237, p. 1782.

5. *Lithiases médicamenteuses*.

Diagnostic

Basé sur :

1. Les douleurs lombaires plus ou moins typiques, au maximum coliques néphrétiques, avec ou sans hématurie macroscopique.

2. Plus rarement des infections urinaires, des signes d'irritation vésicale.

3. L'émission éventuelle de calculs dans les urines.

Explorations

1. Imagerie : abdomen sans préparation et échographie ou scanner avec irradiation réduite.

2. L'analyse chimique des calculs émis (recueillis par tamisage systématique des urines) et étude de la cristallurie.

3. Ils recherchent la cause de la lithiase qui devra éventuellement être traitée : uricémie (goutte, voir p. 963), calcémie et phosphorémie

(hyperparathyroïdie primaire, voir p. 926), cystinurie (voir p. 974), hyperoxalurie.

4. Toutes les causes de stase urinaire peuvent être responsables d'une précipitation lithiasique : anomalie de la jonction pyélo-urétérale, obstacle cervico-prostatique en cas de lithiase vésicale.

5. L'infection urinaire à *Proteus* et aux autres germes uréasiques est responsable de la lithogénèse de certains calculs phospho-ammoniacomagnésiens.

Principales complications

Insuffisance rénale aiguë oligo-anurique obstructive si bilatérale ou rein unique. Infection urinaire obstructive et choc septique (voir Pyélonéphrites aiguës, ci-dessous). Néphropathie interstitielle chronique.

Traitement

1. Diurèse abondante en l'absence de crise de colique néphrétique.

2. Dans tous les cas, conseiller un régime avec des apports modérés en sel (surveillance de la natriurèse) et en protéines.

3. *Lithiase urique* :

a) régime pauvre en purines : supprimer cervelles, ris de veau, gibier, charcuterie, viandes fumées et faisandées, foie gras, poisson, caviar, crustacés, fromages forts, thé, café, chocolat. Conseiller une alimentation sans excès de viande ;

b) alcalinisation des urines : le pH doit être en permanence égal ou supérieur à 7 (faire surveiller par le malade lui-même le pH de ses urines). Peut être utilisé, par exemple, l'eau de Vichy (1 bouteille par jour, 4 g de bicarbonate de Na par bouteille) ;

c) en cas d'hyperuricémie, il est logique d'utiliser un inhibiteur de synthèse de l'acide urique (allopurinol).

4. *Lithiase calcique* :

a) ne pas réduire les apports en calcium (risque de déminéralisation) ;

b) entretenir une diurèse abondante, par des eaux faiblement minéralisées, réparties sur tout le nyctémère ;

c) si hypercalciurie et lithiases récidivantes, proposer des thiazidiques.

5. *Lithiase cystinique* : entretenir une diurèse abondante, alcaliniser fortement les urines, pénicillamine per os.

6. Un *traitement urologique* doit être envisagé en cas :

a) d'insuffisance rénale aiguë ou pyélonéphrite obstructive ;

b) de lithiase urétérale obstructive dont la migration et l'élimination spontanée ne peuvent se faire ;

c) de calcul pyélique dont la taille ne permet pas le passage urétéral ;

d) de calcul coralliforme.

Selon les cas, le traitement fait appel à des techniques différentes, lithotritie extra-corporelle, urétéroscopie, néphrolithotomie percutanée ; les indications d'une chirurgie « à ciel ouvert » sont devenues rares.

7. Toujours traiter une cause favorisante : hypercalciurie idiopathique par les diurétiques thiazidiques, hyperparathyroïdie primaire par ablation chirurgicale de l'adénome. Correction chirurgicale d'une cause de stase des urines (par exemple, syndrome de la jonction pyélo-urétérale,

voir p. 902). Désinfection des urines pour éviter la formation de calculs phospho-ammoniacomagnésiens.

POLYKYSTOSE RÉNALE

Distinguer selon le mode de transmission les formes dominantes et récessives.

I. POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

Affection fréquente (1 cas pour 1 000 naissances) liée à la transmission d'un gène muté porté dans la plupart des familles atteintes par le chromosome 16 (gène *PKDI*) ou plus rarement dans certaines familles par le chromosome 4 (gène *PKD2*). Association fréquente à des kystes hépatiques et à d'autres anomalies : anévrisme des artères cérébrales, prolapsus de la valve mitrale, diverticules coliques.

Diagnostic

Basé sur :

1. Les signes cliniques apparaissant à l'âge adulte : découverte de deux gros reins (contact lombaire bilatéral), hypertension artérielle, hématurie macroscopique, lithiase.
2. L'existence d'une insuffisance rénale (élévation de la créatinémie, baisse de la clairance).
3. La présence de kystes multiples à l'échographie rénale (ou au scanner).
4. Les antécédents familiaux.

Principales complications

Développement progressif d'une insuffisance rénale conduisant à la dialyse (en règle générale vers la cinquantaine) et à la greffe. Lithiase rénale (acide urique). Hématurie, hémorragies et infections intrakystiques fréquentes. Hypertension artérielle souvent précoce et révélatrice. Gêne abdominale, parfois douleurs liées à des phénomènes de compression secondaires aux très volumineux reins.

Traitement

Traitements permettant de retarder l'augmentation progressive du volume des kystes rénaux en cours d'évaluation. Le traitement est celui de l'insuffisance rénale chronique et de l'hypertension artérielle. Antibiothérapie prolongée (6 semaines) en cas d'infection de kyste.

II. POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE

Maladie rénale polykystique autosomique récessive (polykystose infantile). Maladie génétique rare.

Diagnostic

Elle associe constamment à l'atteinte typique rénale une fibrose hépatique (voir Foie polykystique, p. 656). Certaines formes sont à révélation très précoce (période périnatale). La fonction rénale se détériore progressivement, associée à une hypertension portale dans certains cas.

PYÉLONÉPHRITES AIGÜES

Variété de néphrite interstitielle d'origine infectieuse, associant une infection du bassinet à une infection interstitielle du rein. Germes habituels : *Escherichia coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*. Fréquentes au cours de la grossesse, chez les lithiasiques, les diabétiques et à chaque fois qu'il existe une anomalie acquise

ou congénitale des voies excrétrices, notamment un reflux vésico-urétéral. Bien souvent en fait, chez la femme jeune, les pyélonéphrites aiguës sont primitives (dites non compliquées), mais doivent faire rechercher une gêne mécanique à l'excrétion de l'urine dans les voies urinaires.

Diagnostic

Basé sur :

- a) La fièvre et les frissons imposant des hémocultures systématiques.
- b) Les douleurs lombo-abdominales (la douleur le long du trajet de l'uretère fait parfois penser à tort à une appendicite). Les douleurs évoquent celles d'une colique néphrétique ; toujours rechercher un point douloureux costo-lombaire.
- c) La pyurie avec urines troubles.

Explorations

1. L'examen cytot bactériologique des urines montre : a) une hyperleucocytose ($> 10^5$) ; b) les germes en cause ($> 10^4$). Sont indispensables la numération des germes et des leucocytes et l'antibiogramme.
2. L'échographie doit être systématique pour rechercher un obstacle.
3. Le scanner peut être utile dans certains cas (sepsis persistant inexpliqué) en montrant des lésions d'hypodensité parenchymateuse, des abcès ou des anomalies de la voie excrétrice.

Principales complications

Abcès du rein, rétention purulente ou pyonéphrose : gros rein douloureux avec alternance de rétention et de débâcle purulentes pouvant évoluer vers la pyonéphrose fermée capable d'engendrer à son tour un phlegmon périnéphritique, ouverture de la pyonéphrose dans un organe voisin. Choc septique.

Traitement

L'antibiothérapie doit être débutée dès l'examen cytot bactériologique des urines prélevées (intérêt de la bandelette urinaire montrant la présence de leucocytes et/ou nitrites). Avant le résultat de l'antibiogramme, choisir une céphalosporine de 3^e génération ou une fluoroquinolone, puis adapter l'antibiotique à la sensibilité du germe. Apyrexie obtenue en 48 à 72 heures. La durée du traitement est de 10 à 15 jours.

Mais les gestes les plus importants en urgence sont d'ordre urologique pour les pyélonéphrites compliquées, notamment la lithiase obstructive qui nécessite une montée de sonde urétérale.

NÉCROSE PAPILLAIRE RÉNALE

Syn : nécrose médullaire rénale. Causes principales : diabète, néphropathie des analgésiques, pyélonéphrite par obstacle urinaire, cirrhose éthylique, drépanocytose. Pronostic variable.

Diagnostic

Épisodes d'hématurie et parfois élimination de fragments de papille nécrosée dans l'urine. Signes de pyélonéphrite aiguë ou chronique.

Souvent totalement latente.

Explorations

Images radiologiques typiques (en pince de crabe, en anneau ou en cavité irrégulière remplaçant la papille) à l'urographie ou au scanner.

Traitement

Il se résume à celui des complications : infection, insuffisance rénale ou obstruction urétérale par un séquestre papillaire.

INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Diminution irréversible du débit de filtration glomérulaire explorée en pratique courante par l'élévation de la créatininémie sérique et l'abaissement de la clairance de la créatinine.

Diagnostic

Découverte lors d'un examen systématique, d'une asthénie, surveillance d'une affection générale touchant les reins (diabète, hypertension artérielle...), l'exploration d'une protéinurie, d'une anémie. Éliminer une insuffisance rénale aiguë.

1. Identifier la cause de l'insuffisance rénale

Objectif parfois difficile si le diagnostic est fait à un stade avancé.

a) Étude des antécédents : familiaux (polykystose, syndrome d'Alport), personnels (diabète, hypertension artérielle).

b) Étude des anomalies urinaires : protéinurie abondante, voire syndrome néphrotique en faveur d'une glomérulopathie, protéinurie minime et leucocyturie en faveur d'une néphrite tubulo-interstitielle chronique.

c) Étude des voies excrétrices par échographie, tomodensitométrie, IRM pouvant révéler des malformations congénitales chez l'enfant, une maladie polykystique, une hypertrophie prostatique retentissant sur les voies urinaires d'amont.

d) Recherche de signes cliniques ou biologiques d'une maladie générale : diabète, myélome, lupus.

e) La biopsie rénale, en l'absence de contre-indication, est souvent indispensable en cas de néphropathie glomérulaire (sauf si néphropathie trop évoluée).

2. Apprécier le degré de l'insuffisance rénale et son évolutivité

a) L'insuffisance rénale chronique est classée en cinq stades (voir tableau 161).

Tableau 161. — Stades évolutifs de l'insuffisance rénale chronique.

STADE	DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE (ml/min/1,73 m ²)	DÉFINITION
1	> 90	Maladie rénale chronique* avec débit de filtration glomérulaire normal ou augmenté
2	60 à 89	Maladie rénale chronique* avec débit de filtration glomérulaire légèrement diminué
3	30 à 59	Insuffisance rénale chronique modérée
4	15 à 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

* Avec marqueur d'atteinte rénale : protéinurie, hématurie, leucocyturie ou anomalies morphologiques ou histologiques ou dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois.

b) L'évolutivité est variable selon le type de néphropathie, plus rapide dans les glomérulopathies, longtemps stable et très lentement progressive dans les néphrites interstitielles chroniques. En fait, seule la surveillance régulière avec examens biologiques répétés permet de juger de l'évolutivité.

c) Toute aggravation d'une insuffisance rénale chronique n'est pas forcément organique : il peut s'agir d'une insuffisance rénale fonctionnelle réversible. Toujours rechercher une cause surajoutée.

Conséquences de l'insuffisance rénale chronique

1. *Hypertension artérielle.* Très fréquente, elle peut révéler la maladie rénale. Un traitement est impératif car l'hypertension artérielle est un facteur d'aggravation de l'insuffisance rénale.

2. *Rétention hydrosodée.* Elle nécessite un traitement diurétique par diurétique de l'anse parfois à forte dose. *Un régime pauvre en sel n'est indiqué qu'en cas d'œdèmes, de surcharge pulmonaire ou d'insuffisance cardiaque.* Dans certaines néphropathies, notamment les néphrites tubulo-interstitielles chroniques, il existe une fuite sodée urinaire obligatoire, qui contre indique le régime désodé.

3. *Hyperkaliémie.* C'est un danger mortel. Elle nécessite une surveillance régulière et justifie des mesures diététiques préventives, avec élimination des aliments riches en potassium. Le traitement de l'hyperkaliémie modérée fait appel aux résines échangeuses d'ions (polystyrène sulfonate de sodium).

4. *Acidose métabolique.* Elle est évaluée en pratique courante par le dosage du CO_2 total. Un traitement alcalinisant est nécessaire quand le taux est inférieur à 20 mmol/l et fait appel au bicarbonate de sodium, par exemple sous forme d'eau de Vichy Célestins : une bouteille d'un litre apporte 4 g de NaHCO_3 .

5. *Perturbations phospho-calciques.* Elles font courir à long terme le risque d'une ostéodystrophie rénale par hyperparathyroïdie secondaire. L'hypocalcémie est traitée par des suppléments calciques et des dérivés actifs ou non de la vitamine D : alfacalcidol, 25-OH Vitamine D. L'hyperphosphorémie peut être contrôlée par une restriction en apports alimentaires, du carbonate de calcium et des chélateurs du phosphore. Des calcimimétiques ou une parathyroïdectomie sont proposés en cas d'hyperparathyroïdie rebelle.

6. *Anémie.* Elle est quasiment constante (hormis souvent dans la polykystose) et s'aggrave au fur et à mesure que la filtration glomérulaire diminue. Certaines carences peuvent la majorer. Son traitement fait appel à de l'érythropoïétine recombinante (époïétine-alpha ou -bêta, darbopoiétine) administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée dès le stade de pré-dialyse.

7. *Conséquences cardiaques.* Le risque d'œdème aigu du poumon est élevé. La surcharge hydrosodée, l'hypertension artérielle, l'insuffisance coronaire en sont les causes principales. La péricardite urémique est rare ; elle ne se voit qu'au stade avancé de l'insuffisance rénale chronique et est une indication à débiter l'hémodialyse en urgence. La radiographie thoracique et l'échocardiographie sont les éléments principaux de la surveillance.

8. *Conséquences neurologiques.* L'apparition de signes sensitifs et/ou moteurs de polyneuropathie (dite urémique) est un signe d'insuffisance rénale chronique très avancée.

9. *Hyperuricémie.* Elle peut être combattue par l'allopurinol en cas de crise de goutte.

10. *Régime alimentaire.* Une réduction des apports protéiques alimentaires peut être nécessaire : la ration quotidienne se situe entre 0,8 et 1 g de protéides/kg de poids (voir Diététique de l'insuffisance rénale, p. 445).

Les malades insuffisants rénaux chroniques doivent être confiés le plus tôt possible au spécialiste afin de mettre en œuvre les mesures permettant de ralentir l'évolution de la maladie, combattre les conséquences de l'insuffisance rénale et mettre en temps voulu le malade en hémodialyse.

SURVEILLANCE D'UN PATIENT EN HÉMODIALYSE CHRONIQUE

Voir Dialyse péritonéale (p. 128) et Hémodialyse (p. 181).

I. SURVEILLANCE DIÉTÉTIQUE ET NUTRITIONNELLE

Voir Diététique de l'insuffisance rénale chronique, p. 445.

II. SURVEILLANCE CLINIQUE

Perturbations phospho-calciques

Elles justifient des dosages fréquents de la calcémie, de la phosphorémie, des réserves en 25-OH vitamine D et de la parathormone.

Amylose ostéo-articulaire des dialysés

Elle apparaît chez des malades dialysés depuis de nombreuses années. Localisations essentiellement ostéo-articulaires (épaule, rachis...) et canal carpien. Une production endogène excessive et une épuration insuffisante de la bêta-2-microglobuline sont les mécanismes de formation de cette amylose qui peut être prévenue par l'utilisation de membranes de dialyse synthétiques biocompatibles.

Maladies infectieuses

1. Susceptibilité accrue aux infections à pyogènes banals, mais aussi au bacille tuberculeux. Les sepsis sont la deuxième cause de mortalité du dialysé.

2. Hépatite à virus B. La prévention doit être systématique par vaccination (voir tableau 92, p. 356) bien avant le début de l'hémodialyse et éventuellement immunoglobulines spécifiques.

3. Hépatite à virus C d'origine transfusionnelle le plus souvent.

Surveillance hématologique

Le taux d'hémoglobine doit être régulièrement contrôlé. Il doit rester stable, sinon rechercher une cause : saignement occulte, carence en fer (supplémentation systématique par voie IV), carence en folates, inflammation. L'anémie de l'insuffisant rénal chronique hémodialysé est traitée par érythropoïétine recombinante.

Surveillance cardiovasculaire

1. *La pression artérielle* du dialysé doit être normale. L'hypertension artérielle dépend en partie du volume hydrosodé et est donc sensible le plus souvent à la déplétion pendant la séance de dialyse.

2. Fréquence accrue chez l'hémodialysé des complications cardiovasculaires (première cause de mortalité) : insuffisance coronarienne avec calcifications coronariennes, hypertrophie ventriculaire gauche, accidents vasculaires cérébraux. Surveillance et traitement des facteurs de risques en plus de l'hypertension artérielle. Électrocardiogrammes réguliers et échographies cardiaques annuelles.

3. Les *péricardites* (à la phase aiguë de mise en dialyse avec surcharge hydrosodée) peuvent donner un tableau de tamponnade et justifient des dialyses quotidiennes.

4. En cas d'*œdème aigu du poumon*, une dialyse avec ultrafiltration doit être entreprise en urgence.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE**Diagnostic**

Repose sur les résultats de la sphygmomanométrie : la maxima doit être inférieure à 140 mmHg et la minima doit être inférieure à 90 mm Hg. Le sujet doit être examiné dans de bonnes conditions, au repos et allongé, depuis plusieurs minutes, brassards spéciaux pour enfants et obèses. Trois mesures au moins sur une période de 3 minutes sont nécessaires (on retient la moyenne des trois mesures).

Enquête étiologique

La recherche d'une hypertension artérielle (HTA) secondaire se justifie principalement en cas d'HTA résistante (à 3 médicaments dont un diurétique), de sujet jeune, d'hypokaliémie.

1. *Recherche d'une cause rénale*

a) Les néphropathies uni- ou bilatérales peuvent toutes engendrer une hypertension artérielle, souvent précoce dans les glomérulonephrites chroniques (le diagnostic de variété pourra être fait par la biopsie rénale), plus tardive classiquement dans les néphrites interstitielles chroniques.

b) Hypertension artérielle rénovasculaire (par lésions de l'artère rénale). Le diagnostic est soupçonné devant l'existence d'un souffle systolique péri-ombilical ou lombaire. À l'échographie, le rein du côté de la sténose est souvent de hauteur réduite. L'écho-Doppler des artères rénales, l'angioscanner ou l'angio-IRM visualisent et quantifient la sténose (sténose athéromateuse, maladie fibromusculaire) qui peut bénéficier d'une angioplastie avec ou sans mise en place d'une endoprothèse au cours d'une artériographie (voir Angioplastie, p. 36).

2. *Recherche d'une cause surrénale*

a) Méduillo-surrénale (Phéochromocytome, voir p. 934).

b) Hyperaldostérionisme primaire (Syndrome de Conn, voir p. 932).

c) Hypercortisolismes (Syndrome de Cushing, voir p. 931).

3. *Causes plus rares*

a) Sténose congénitale de l'aorte (coarctation, voir tableau 125, p. 490).

b) Intoxication par la glycyrrhizine (extrait de réglisse) donnant un tableau identique à celui du syndrome de Conn.

c) Saturnisme, acrodyne infantile, etc.

d) Causes médicamenteuses : anti-inflammatoires non stéroïdiens, œstrogéostatifs, corticoïdes, vasoconstricteurs nasaux, cyclosporine, etc.

Après avoir éliminé ces différentes causes, il est alors possible de parler d'une hypertension artérielle essentielle. L'enquête familiale permet parfois de retrouver des antécédents héréditaires et familiaux. Il faut réfuter la neurotonie comme cause de l'hypertension artérielle mais savoir reconnaître l'hypertension artérielle dite labile ou limite du sujet jeune en raison du risque d'évolution vers une hypertension permanente.

Explorations devant une hypertension

1. Fonction rénale : créatininémie, protéinurie (voir Exploration de la fonction rénale, p. 845) ; ionogramme sanguin avec kaliémie.

2. Examen du cœur : ECG, échographie (en deuxième intention).

3. Apprécier les autres facteurs de risque et la gravité de la maladie artérielle : glycémie à jeun, cholestérol, triglycérides. Écho-Doppler des vaisseaux du cou (en deuxième intention).

Traitement

1. Le but du traitement de l'hypertension artérielle est de ramener la pression artérielle à 140/90 mmHg, avec un objectif variable selon l'atteinte des organes cibles et de la maladie sous-jacente.

2. Mesures hygiéno-diététiques : sont utiles la réduction pondérale, la restriction en alcool, en tabac, en sel (mais un régime sans sel strict est excessif), la pratique d'exercices physiques réguliers.

3. Les diurétiques, thiazidiques ou de l'anse, avec ou sans association à la spironolactone ou à l'amiloride, sont souvent efficaces, mais leur utilisation nécessite une surveillance régulière de la créatininémie et de la kaliémie.

4. Les hypotenseurs sont représentés par les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, les inhibiteurs calciques, les antihypertenseurs d'action centrale et les vasodilatateurs (voir Antihypertenseurs, p. 57). De nombreuses spécialités associent entre eux ces hypotenseurs.

5. Plan thérapeutique : choix d'un médicament en tenant compte des contre-indications, de l'âge, des maladies associées et des atteintes d'organes cible. Préférer la prise unique quotidienne (améliore l'observance). Les schémas suivants sont donnés à titre d'exemples :

a) Chez un *sujet jeune*, commencer par un bêtabloquant (contre-indications : troubles de conduction auriculo-ventriculaire, asthme, insuffisance cardiaque) ou par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (contre indications : grossesse, allaitement, déplétion hydrosodée : risque d'insuffisance rénale fonctionnelle).

b) Chez le *sujet âgé*, proposer un inhibiteur calcique ou un diurétique.

c) Après quelques semaines, en cas d'efficacité insuffisante, associer un médicament d'une classe différente du premier en privilégiant les

associations synergiques : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine II et diurétiques thiazidiques ou inhibiteur calcique, bêtabloquants et diurétiques, bêta bloquants et inhibiteurs calciques.

d) Les associations *déconseillées* ou *dangereuses* sont les suivantes : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et diurétiques épargneurs de K^+ en raison du risque d'hyperkaliémie ; inhibiteurs calciques bradycardisants (vérapamil, diltiazem) avec bêtabloquants en raison du risque de troubles de conduction auriculoventriculaire.

e) Une fois la réduction des chiffres tensionnels obtenue, soumettre le patient à une surveillance régulière, tous les 3 mois par exemple. Privilégier l'automesure tensionnelle à domicile.

6. Ces schémas peuvent être proposés dans la majorité des cas d'hypertension essentielle, sauf dans les cas particuliers suivants :

a) L'*hypertension maligne* impose l'hospitalisation et le recours à des antihypertenseurs par voie parentérale, en particulier des inhibiteurs calciques (nicardipine en perfusion continue par pousse-seringue électrique). Éviter les diurétiques et discuter une expansion volémique.

b) Chez un insuffisant rénal chronique, le recours aux diurétiques est souvent nécessaire. En cas de protéinurie, utiliser un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine II.

c) Chez la femme enceinte : les antihypertenseurs centraux sont les plus sûrs et peuvent être associés aux bêtabloquants. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont contre-indiqués.

d) Intervention chirurgicale à visée étiologique en cas d'adénome de Conn ou phéochromocytome.

NÉPHROANGIOSCLÉROSE

Lésions artériolaires rénales résultant d'une hypertension artérielle quelle qu'en soit la cause (essentielle ou secondaire).

Diagnostic

1. Néphroangiosclérose bénigne. Se manifeste par une protéinurie peu abondante et une insuffisance rénale chronique le plus souvent modérée et lentement évolutive.

2. Néphroangiosclérose maligne, composante de l'hypertension artérielle maligne ou accélérée : chiffres de pression artérielle diastolique supérieurs à 120 mmHg, fond d'œil stade IV, insuffisance cardiaque, encéphalopathie, altération grave de l'état général. L'atteinte rénale est caractérisée par une insuffisance rénale d'installation rapide et évolutive qui peut s'associer à des lésions de microangiopathie thrombotique.

Traitement

Celui de l'hypertension artérielle. Il fait appel aux antihypertenseurs par voie parentérale dans la forme maligne.

Tsunami

Principaux troubles hydroélectrolytiques de l'adulte

par A. Kanfer

COMMENT INTERPRÉTER UN IONOGRAMME PLASMATIQUE ET URINAIRE ?

L'égalité des entrées et des sorties d'eau et d'électrolytes (sodium, potassium, calcium, phosphore, ions H^+ , bicarbonate) assure la constance en volume et en composition du secteur extracellulaire (le « milieu intérieur ») et, par son intermédiaire, du secteur cellulaire, quelles que soient les variations des apports, dans les limites physiologiques. Un trouble hydroélectrolytique peut être dû à des facteurs extraréniaux ou rénaux :

1. Les facteurs extraréniaux sont des apports inadéquats (excessifs ou insuffisants) d'eau ou d'électrolytes ou des déperditions digestives, cutanées ou respiratoires, non ou imparfaitement compensées.
2. Les facteurs rénaux correspondent à une anomalie fonctionnelle ou lésionnelle du rein, ou à un désordre des systèmes hormonaux réglant l'excrétion rénale d'eau et d'électrolytes.

Circonstances de découverte

Insuffisance rénale, cirrhose, insuffisance cardiaque, traitement diurétique, diabète décompensé, endocrinopathie, maladies digestives, période post-opératoire, intoxication aiguë ; toute maladie grave avec altération marquée de l'état général. Examen de laboratoire systématique.

Nature des déséquilibres

Ils concernent les concentrations plasmatiques du sodium, du potassium, du calcium, des phosphates, ainsi que celles des ions H^+ , des bicarbonates, et les volumes des secteurs hydriques.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'évaluation de l'état d'hydratation, des variations de poids (à court terme, elles sont un reflet des mouvements d'eau).
2. Les circonstances et les signes ayant précédé le désordre ou s'y associant : vomissements, diarrhée, polyurie, œdèmes, les plus préoccupants étant les signes cardio-circulatoires et neurologiques.
3. Le recueil, avant tout acte thérapeutique, des premières urines émises pour étude de leur composition et de leur volume, un sondage vésical pouvant être nécessaire.
4. En milieu hospitalier, il peut être prudent de procéder à un recueil avec conservation en sérothèque d'un échantillon initial de plasma et de sérum pour étude ultérieure, notamment hormonale, si nécessaire.

L'ionogramme plasmatique doit être confronté aux données de l'examen clinique et de l'ionogramme urinaire.

Interprétation des données

Les urines ont une composition et un volume très variables, appropriés ou non à la situation du milieu intérieur.

1. *Si le rein est sain* et ses processus de régulation non altérés (principalement aldostérone et hormone antidiurétique), les urines ont une composition et un volume tendant à corriger le désordre plasmatique. Par exemple, elles sont peu abondantes en cas de d'hypovolémie par déshydratation extracellulaire, alcalines en cas d'alcalose, d'osmolalité élevée en cas d'hyperosmolalité plasmatique, pauvres en potassium en cas d'hypokaliémie.

2. L'inverse est observé *quand le rein ou ses processus de régulation sont responsables du désordre* ou, au moins, contribuent à le maintenir ou à l'aggraver.

DÉSHYDRATATION EXTRACELLULAIRE

La diminution du contenu en sodium de l'organisme par perte de sodium associée à une perte d'eau avec conservation d'une osmolalité extracellulaire normale aboutit à la diminution isolée du volume du secteur extracellulaire. Toute déshydratation extracellulaire comporte une hypovolémie qui en est le facteur essentiel de gravité. La perte de volume plasmatique (VP) peut être évaluée. Un patient ayant antérieurement à l'accident un volume sanguin normal de 75 ml/kg et un hémocrite normal de 0,4 a un VP de $75 \text{ ml/kg} \times (1 - 0,4)$, soit 3 150 ml pour un homme de 70 kg. En situation de déshydratation extracellulaire avec hémocrite de 0,6, le VP est de $(75 \text{ ml} \times 70) \times (1 - 0,6)$, soit 2 100 ml. La perte de 1 050 ml indique une diminution de 33 % du VP (1 050/3 150).

Diagnostic

1. Signes cliniques : soit : persistance du pli cutané sous-claviculaire et antébrachial, hypotonie des globes oculaires ; perte de poids modérée, hypotension artérielle aggravée par l'orthostatisme ; collapsus et état de choc circulatoire dans les cas les plus graves.

2. Insuffisance rénale fonctionnelle (voir tableau 162), oligurique sauf en cas de pertes hydrosodées rénales majeures persistantes.

Tableau 162. — Signes rénaux des déshydratations extracellulaires (DEC).

	PERTES HYDROSODÉES EXTRARÉNALES	PERTES HYDROSODÉES RÉNALES
Diurèse (ml/24 h)	300-400	$\leq 1\ 000$ (moindre si DEC extrême)
Natriurèse (mmol/24 h)	≤ 10	> 30
Concentration uréique urinaire (mmol/l)	300-500	variable
Urée sanguine (mmol/l)	20-40	20-40
Rapport de concentration urinaire/plasmatique de l'urée	> 10	variable
Urée sanguine/créatininémie (mmol/l)	> 100	variable

3. Hémococoncentration avec élévation de l'hématocrite et de la protéinémie.

4. Échographie : veine cave inférieure plate.

5. Diminution de la pression veineuse centrale ($< 2 \text{ cm H}_2\text{O}$).

Principales causes

1. Pertes hydrosodées extrarénales :

a) pertes digestives : vomissements, diarrhées, fistules digestives, aspirations ; occlusions intestinales aiguës, « 3^e secteur » intra-abdominal ;

b) pertes sudorales excessives.

2. Pertes hydrosodées rénales :

a) abus de diurétiques (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) ;

b) fuite rénale obligatoire de sodium en cas de régime désodé abusif : néphrites interstitielles, polykystose rénale, phase polyurique des insuffisances rénales aiguës ;

c) insuffisance surrénale.

Traitement

1. Perfusion de solutés salés, le plus souvent chlorure de sodium isotonique (« soluté physiologique »), 1 à 2,5 l/24 h (1 litre de soluté isotonique de NaCl contient 9 g de ce sel, ce qui correspond à 155 mmol de Na et 155 mmol de Cl).

2. Perfusion de solutés macromoléculaires en cas de collapsus. Surveillance de la tolérance cardio-pulmonaire du traitement chez le sujet âgé et/ou cardiaque.

TROUBLES DE L'HYDRATATION CELLULAIRE

Les troubles de l'hydratation cellulaire sont secondaires à, et reflétés par, une anomalie de l'osmolalité extracellulaire (plasmatique) qui perturbe la répartition interne d'eau : a) transfert d'eau vers les cellules en cas d'hypo-osmolalité avec hyponatrémie ; b) transfert d'eau hors des cellules en cas d'hyperosmolalité.

Diagnostic

1. L'osmolalité efficace peut être obtenue facilement en pratique courante en multipliant le chiffre de natrémie par 2, sauf dans trois circonstances :

a) le diabète sucré brusquement déséquilibré (l'osmolalité exercée par la glycémie est alors « efficace ») ;

b) les grandes hyperprotidémies ($> 100 \text{ g/l}$) du myélome multiple ;

c) les grandes hyperlipidémies avec sérum lactescent qui sont à l'origine de pseudo-hyponatrémies.

Dans ces trois circonstances, la mesure directe de l'osmolalité plasmatique est nécessaire pour connaître l'état d'hydratation cellulaire.

2. La natrémie en tant que telle ne donne aucune information sur l'état de l'hydratation extracellulaire. En d'autres termes, une hyponatrémie comme une hypernatrémie peuvent être associées à des anomalies diverses du secteur extracellulaire ; l'état de ce dernier doit toujours être estimé parce qu'il est un déterminant essentiel de la décision thérapeutique.

3. En pratique, le diagnostic exige *toujours* le dosage de la natrémie, avec chaque fois que possible, la mesure directe par cryoscopie de l'osmolalité plasmatique, normalement de 290 ± 5 mOsm/kg d'H₂O ; l'osmolalité efficace (non mesurable) est calculée en soustrayant du chiffre obtenu par cryoscopie les milliosmoles de l'urée (16 mOsm/g) et du glucose (5 mOsm/g).

I. HYPONATRÉMIE ET HYPERHYDRATATION CELLULAIRE

Le signe constant est l'hyponatrémie, qui, sauf exception (voir ci-dessus), s'accompagne de la baisse de l'osmolalité efficace avec transfert d'eau dans les cellules. Dans la majorité des cas, la fonction de dilution de l'urine est altérée avec une osmolalité urinaire supérieure ou égale à celle du plasma, par persistance ou exagération de la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH), qui contribue à la constitution et/ou au maintien du trouble. L'apport continu de boissons ou la perfusion excessive de solutés hypotoniques peut également avoir un rôle dans la genèse de l'hyponatrémie. L'hyponatrémie des diurétiques (surtout thiazidiques) peut survenir avec ou sans déshydratation extracellulaire associée.

Diagnostic

Natrémie < 135 mmol/l
Osmolalité plasmatique < 270 mOsm/kg d'H₂O

Signes cliniques

Nausées, vomissements ; torpeur, confusion, coma ; convulsions (par œdème cellulaire cérébral) si natrémie inférieure à 120 mmol/l, d'installation rapide.

Principales causes

1. *Hyponatrémie avec déshydratation extracellulaire et hypovolémie.* Mêmes causes que les déshydratations extracellulaires isolées voir p. 878. Urée sanguine élevée.

2. *Hyponatrémie avec hyperhydratation extracellulaire et œdèmes (hyperhydratation globale).* Causes : insuffisance cardiaque globale, cirrhose hépatique, syndrome néphrotique, apports excessifs d'eau au cours des insuffisances rénales aiguës ou chroniques à leur stade terminal.

3. *Hyponatrémie avec secteur extracellulaire cliniquement normal.* Causes : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (voir p. 916 : ADH élevée, urée sanguine et uricémie basses), hypothyroïdie, traitements diurétiques (uricémie élevée), perfusion excessive de solutés glucosés en post-opératoire, potomanie (ingestion de plus de 10 à 12 litres de boissons par 24 heures) avec ADH basse ou indétectable.

Traitement

Ramener la natrémie vers 128-130 mmol/l, sans chercher initialement à la normaliser, d'autant plus vite que l'hyponatrémie a été d'installation rapide (< 48 h, par exemple en situation post-opératoire) avec présence de troubles neuropsychiques.

1. *Hyponatrémie avec déshydratation extracellulaire :* perfusion de soluté salé isotonique (9 g/l ou 153 mmol/l) ou modérément hypertonique (environ 12 g/l ou 205 mmol/l).

2. *Hyponatrémies avec œdèmes* : restriction hydrique (200-400 ml/24 h, toutes boissons comprises) et sodée (2 à 3 g NaCl/24 h, soit 30 à 50 mmol Na) ; diurétique de l'anse ; dialyse déplétive en cas d'insuffisance rénale grave avec inefficacité des diurétiques.

3. *Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH* :

a) restriction hydrique ; diurétiques de l'anse par voie orale avec régime normalement salé ;

b) si signes neurologiques de gravité : furosémide par voie IV, compensations des pertes de sodium par NaCl hypertonique (20 ou 30 g/l, 342 ou 513 mmol/l) et des pertes de potassium, guidées sur l'analyse de l'urine ;

c) des antagonistes de l'ADH, disponibles en service spécialisé, peuvent être indiqués.

II. HYPERNATRÉMIE ET DÉSHYDRATATION CELLULAIRE

L'élévation de l'osmolalité plasmatique « efficace » (non due à l'urée) correspond à une perte d'eau non ou insuffisamment compensée. Elle est dans la majorité des cas associée à une hypernatrémie. Ce trouble est moins fréquent que l'hyponatrémie ; en effet, une élévation même modérée de l'osmolalité et de la natrémie entraîne normalement une intense sensation de soif : aussi, ce trouble survient toujours chez des malades ayant des pertes d'eau et restreignant leurs boissons, le plus souvent parce qu'ils sont incapables de ressentir, d'exprimer ou de satisfaire leur soif (malades confus ou comateux, opérés mal surveillés, grabataires, nourrissons).

Diagnostic

<p>Natrémie > 145 mmol/l Osmolalité plasmatique > 300 mOsm/kg d'H₂O</p>
--

Signes cliniques

Soif (si le patient peut s'exprimer) ; sécheresse muqueuse ; fièvre ; perte de poids importante ; torpeur, coma, convulsions ; signes neurologiques focalisés par hémorragies cérébrales.

Principales causes

1. *Hypernatrémie avec volume extracellulaire proche de la normale* :

a) perte d'eau isolée rénale (osmolalité urinaire basse) des polyuries hypotoniques : diabète insipide d'encéphalo-hypophysaire (post-traumatique, post-opératoire, post-encéphalitique), diabète insipide néphrogénique (néphropathie du lithium, drépanocytose) ;

b) perte d'eau isolée pulmonaire (osmolalité urinaire élevée) : trachéotomie, ventilation artificielle.

2. *Hypernatrémie avec déshydratation extracellulaire (déshydratation globale)* par pertes rénales ou extrarénales associées d'eau et de sodium (perte de 10-15 % du poids corporel) :

a) pertes rénales : diurèse osmotique du diabète sucré avec hyperglycémie supérieure à 38 mmol/l (7 g/l) et coma hyperosmolaire (la natrémie peut être normale à la phase initiale du trouble, l'hyperosmolalité étant due à l'hyperglycémie insulino-prive), polyuries isotoniques après levée d'obstacle urinaire, polyuries iatrogènes (mannitol, glucosé hypertonique) ;

- b) pertes digestives : gastroentérite aiguë du nourrisson ;
- c) pertes sudorales (canicule, situations climatiques extrêmes).

3. *Hypernatrémie avec hyperhydratation extracellulaire par apport excessif de sels de sodium*. Situation rare, presque toujours iatrogène : perfusion excessive de chlorure ou de bicarbonate de Na hypertonique, restriction hydrique abusive chez un oedémateux.

Traitement

1. *Hypernatrémie isolée* : apport intraveineux de soluté glucosé hypotonique à 25 g/l (139 mmol/l) ; volume (V) à apporter en 48 heures selon la formule ci-dessous, en continuant de plus à compenser les pertes liquidiennes persistantes :

$$V = (0,6 \times \text{poids corporel en kg}) \times \left[\frac{\text{Natrémie observée}}{140} - 1 \right]$$

1. Par exemple : $(0,6 \times 60) \times [(160/140) - 1] = 5,1$ litres.

2. *Hypernatrémie avec déshydratation extracellulaire* : perfusion de NaCl hypotonique (4,5 g/l, soit 77 mmol/l de Na et de Cl).

3. *Hypernatrémie avec œdèmes* : furosémide ; dialyse déplétive si insuffisance rénale grave.

Attention ! Dans tous les cas, dès que l'état de conscience redevient normal : boissons à volonté.

MODIFICATIONS DE LA KALIÉMIE

Ces troubles sont très fréquents en pratique clinique courante, surtout l'hypokaliémie ; ils sont souvent d'origine iatrogène. Toute modification de la kaliémie traduit une anomalie du bilan (entrées-sorties) du potassium (dont l'ajustement dépend du tubule rénal distal) et/ou une anomalie de son transfert interne entre milieu intracellulaire et milieu extracellulaire. L'excrétion rénale de potassium dépend directement du débit urinaire et de la sécrétion d'aldostérone. Le transfert du potassium vers les cellules est favorisé par l'insuline, l'alcalose et la stimulation bêta-adrénergique, et inhibé par le déficit en insuline, l'acidose et les bêtabloquants. La détermination de la diurèse, de la kaliurèse, de l'équilibre acide-base et de la créatininémie sont indispensables devant toute anomalie de la kaliémie.

I. HYPOKALIÉMIE

Enquête étiologique aidée par le calcul du gradient transtubulaire de potassium : $\text{GTTK (mmol/l)} = (K_{\text{urinaire}}/\text{osmolalité}_{\text{urinaire}}) \times (K_{\text{plasmatique}}/\text{osmolalité}_{\text{plasmatique}})$.

Diagnostic

Kaliémie < 3,6 mmol/l

Signes

1. Cardiaques : affaissement de l'onde T, présence d'une onde U, arythmies supraventriculaires ou ventriculaires (« torsades de pointes »).
2. Musculaires : paralysies flasques des membres, rhabdomyolyse.
3. Rénal : polyurie hypotonique, protéinurie avec globulinurie, acidurie obligatoire (alcalose métabolique souvent associée), néphrite interstitielle en cas d'hypokaliémie chronique.

Principales causes**1. Pertes digestives de potassium**

Kaliurèse < 0,2 mmol/kg/j, GTTK < 4 en cas diarrhée ; valeurs plus élevées dans les pertes gastriques en raison de l'alcalose.

Causes : vomissements, aspiration gastrique (avec alcalose métabolique) ; diarrhées (avec acidose métabolique hyperchlorémique).

2. Pertes rénales de potassium

Kaliurèse > 0,5 mmol/kg/j, GTTK > 7.

Causes : diurétiques thiazidiques et de l'anse, corticoïdes, polyurie de diverses néphropathies, hyperaldostéronisme primaire (réninémie basse), pseudo-hyperaldostéronisme primaire par abus de réglisse ou de dérivés, hyperaldostéronismes secondaires (réninémie élevée) (hypertension artérielle essentielle maligne, hypertension par sténose de l'artère rénale), syndromes œdémateux, hypokaliémies tubulaires rénales génétiques (syndromes de Bartter ou de Gitelman, sans hypertension artérielle ni œdèmes).

3. Carences d'apport

Anorexie mentale, alimentation artificielle inappropriée, surdosage en polystyrène sulfonate de sodium.

4. Transfert cellulaire excessif du potassium

Alcaloses, perfusion de soluté glucosé, salbutamol (donné pour asthme grave, pour menace d'accouchement prématuré), paralysie périodique familiale.

Traitement

1. Dans les formes modérées latentes avec signes mineurs à l'électrocardiogramme, apport de chlorure de potassium par voie orale (4 à 6 g/24 h).

2. Diurétiques antikaliurétiques (spironolactone, amiloride) si pertes rénales de potassium.

3. Dans les formes graves (kaliémie < 2,5 mmol/l), apport de chlorure de potassium par voie parentérale.

Attention ! KCl parentéral toujours par perfusion lente : 10 mmol/h au maximum, correspondant à 0,75 g de KCl/h, sous surveillance ECG ; plus lentement avec contrôles répétés de la kaliémie en cas d'insuffisance rénale.

II. HYPERKALIÉMIE**Diagnostic**

Kaliémie > 5,5 mmol/l.

Signes

1. Signes neuromusculaires : paresthésies ; paralysies flasques extensives.

2. Signes cardiaques (aggravés en cas d'hypocalcémie associée) : amplitude augmentée de l'onde T ; blocs auriculoventriculaires ; élargissement diffus de QRS. Bradycardie. Arrêt cardiaque si $[K^+]$ supérieur à 8-9 mmol/l.

Attention ! Les signes ECG sont parfois peu marqués : le dosage plasmatique est toujours nécessaire au diagnostic d'hyperkaliémie.

Principales causes**1. Hyperkaliémie par déficit d'excrétion rénale de potassium**

a) Insuffisance rénale aiguë oligo-anurique, chronique au stade ultime, chronique modérée avec hypoaldostéronisme hyporéninémique (pyélonéphrite, diabète).

b) Insuffisance surrénale globale (maladie d'Addison).

c) Médicaments (surtout en cas d'insuffisance rénale) : sels de potassium, diurétiques antihypertenseurs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, triméthoprime, héparine.

2. Hyperkaliémie par transfert du potassium cellulaire vers le plasma

Certaines acidoses aiguës, médicaments (intoxication digitale), lyses cellulaires massives (rhabdomyolyses, syndrome de lyse tumorale, voir ci-dessous), succinylcholine.

Pseudo-hyperkaliémie (libération *in vitro*) des thrombocytémies essentielles.

Noter que le déficit en insuline expose particulièrement les diabétiques au risque d'hyperkaliémie.

Traitement

1. Kaliémie entre 5,5 et 7 mmol/l : polystyrène sulfonate de sodium 15 à 120 g/j.

2. Kaliémie > 7 mmol/l : urgence vitale extrême à traiter par épuration extrarénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale). En attendant celle-ci : perfusion de 500 ml de soluté glucosé à 30 % additionné d'insuline ordinaire (15 U/100 ml) ou de bêta-stimulants (isoprotérénol, salbutamol) ; sels de calcium si hypocalcémie.

3. Prévention efficace de l'hyperkaliémie par l'ingestion de polystyrène sulfonate de sodium (15 g/j par exemple).

SYNDROME DE LYSE TUMORALE

Manifestations aiguës liées à la libération massive de substances intracellulaires. Observé principalement en cas de destruction cellulaire massive de volumineuses tumeurs très chimiosensibles, apanage des hémopathies malignes (lymphomes à forte masse tumorale, leucémies aiguës hyperleucocytaires, plus rarement leucémie lymphoïde chronique).

Diagnostic

Augmentation dans le sang de la concentration de substances normalement intracellulaires :

1. Hyperuricémie (catabolisme des acides nucléiques). Risque majeur : précipitation rénale et anurie.

2. Hyperkaliémie (risque majeur : troubles du rythme ventriculaires pouvant être mortels).

3. Hyperphosphorémie. Risque majeur : coprécipitation avec le calcium et hypocalcémie sévère si le produit des concentrations $[P(\text{mmol/l})] \times [Ca(\text{mmol/l})] > 7,5$.

Traitement

1. Préventif : encadrer la chimiothérapie par une diurèse abondante et alcaline ; hypo-uricémiants ; chimiothérapie par paliers dans les lymphomes à très forte masse tumorale (Burkitt notamment).

2. Curatif : hémodialyse.

COMMENT INTERPRÉTER UN TROUBLE DE L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE ?

Quelques règles simples utiles

1. La concentration plasmatique (extracellulaire) des ions H^+ est normalement de 40 ± 2 nmol/l ($40 \cdot 10^{-9}$ mol/l). Le pH est le logarithme (base 10) changé de signe de cette concentration : $7,40 \pm 0,02$; concentration d'ions H^+ et pH varient en sens inverse.

2. Entre 7,20 et 7,50, un changement de pH de 0,01 unité indique un changement de concentration de 1 nmol/l d'ion H^+ (par exemple, l'abaissement du pH de 7,40 à 7,30 résulte d'une augmentation d'ions H^+ de 40 à 50 nmol/l).

3. Une variation de pH de 0,3 unité correspond à un doublement ou à une diminution de moitié de la concentration d'ions H^+ (par exemple, l'abaissement du pH de 7,40 à 7,10 traduit une augmentation de 40 à 80 nmol/l d'ions H^+).

4. La bicarbonatémie normale est de 23-27 mmol/l, la $PaCO_2$ normale de 38-42 mmHg. L'équilibre acide-base est déterminé et reflété par l'état du système bicarbonate-acide carbonique, selon l'équation d'Henri-Dunbar-Hasselbalch :

$$pH = 6,1 + \log_{10} \frac{\text{Bicarbonates (HCO}_3^-), \text{ mmol/l}}{\text{Acide carbonique (H}_2\text{CO}_3), \text{ mmol/l} (= 0,03 PaCO_2 \text{ mmHg})}$$

Diagnostic

1. Un trouble de l'équilibre acide-base est évoqué soit en raison du contexte clinique, soit en présence d'une anomalie de la concentration des bicarbonates plasmatiques ($[HCO_3^-]$, « réserve alcaline »).

2. Ce trouble comporte la *variation primitive* soit de $[HCO_3^-]$ (trouble métabolique), soit de $PaCO_2$ (trouble respiratoire), et la variation *dans le même sens* de l'autre variable, limitant la modification du pH : c'est le phénomène compensatoire.

3. En conséquence, le diagnostic du trouble nécessite d'obtenir, toujours sur le sang artériel initialement, la mesure du pH et de la PCO_2 ($PaCO_2$). En effet, la modification de la concentration des bicarbonates peut correspondre au trouble primitif métabolique ou bien correspondre au phénomène compensatoire d'un trouble primitif respiratoire. Seule la mesure du pH permet d'identifier le trouble soit comme une acidose, soit comme une alcalose.

4. La valeur théorique attendue de la compensation doit être connue dans chaque type de situation (voir tableau 163). Si la valeur observée est proche de la valeur théorique, il s'agit d'un trouble simple de l'équilibre acide-base ; si elle s'en écarte, il s'agit d'un trouble complexe de l'équilibre acide-base.

Tableau 163. — Calcul des compensations métaboliques ou respiratoires selon le trouble acido-basique primitif.

	pH	TROUBLE PRIMITIF	CORRECTION ATTENDUE
Acidose métabolique	↘	$[\text{HCO}_3^-]$ ↘	$\text{PaCO}_2 \searrow = ([\text{HCO}_3^-] \times 1,5) + 8 (\pm 2) \text{ mmHg}$
Alcalose métabolique	↗	$[\text{HCO}_3^-]$ ↗	$\text{PaCO}_2 \nearrow = ([\text{HCO}_3^-] \times 0,9) + 15 (\pm 2) \text{ mmHg}$
Acidose respiratoire	↘	PaCO_2 ↗	$[\text{HCO}_3^-] \nearrow$ (aiguë : ↗ 1 mmol/l ; chronique : ↗ 4 mmol/l pour chaque élévation de 10 mmHg de la PaCO_2)
Alcalose respiratoire	↗	PaCO_2 ↘	$[\text{HCO}_3^-] \searrow$ (aiguë : ↘ 2 mmol/l ; chronique : ↘ 4 mmol/l pour chaque baisse de 10 mmHg de la PaCO_2)

ACIDOSE MÉTABOLIQUE

Diagnostic

$\text{pH} < 7,35$, $[\text{HCO}_3^-] < 23 \text{ mmol/l}$, $\text{PaCO}_2 \searrow$

Signes et complications

1. Hyperventilation, dyspnée de Kussmaul, hyperkaliémie (inconstante), risque de collapsus cardiogénique si $\text{pH} < 7,10$. Aggravation de l'ostéodystrophie des urémiques chroniques.

2. Trou anionique plasmatique : $[\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$, à calculer devant toute acidose métabolique. Il est normalement de 8-16 mEq/l. Sa valeur et celle de la chlorémie sont variables selon le type de l'acidose.

3. Ammoniurie, à mesurer chaque fois que possible : basse si acidose rénale, élevée si acidose extrarénale.

Principales causes

Voir tableau 164.

Traitement

1. Traitement étiologique toujours fondamental, notamment dans l'acidocétose diabétique.

2. Traitement de l'acidose elle-même :

a) Acidose métabolique modérée ($[\text{HCO}_3^-]$: 12-16 mmol/l, pH artériel entre 7,20 à 7,30) : apport oral de 2 à 4 g/j de Na HCO_3 (eau de Vichy ou gélules), furosémide si surcharge hydrosodée, citrate de potassium en cas d'hypokaliémie.

b) Acidose métabolique sévère ($[\text{HCO}_3^-] < 10 \text{ mmol/l}$, $\text{pH} < 7,15$) : apport intraveineux de bicarbonate de sodium isotonique (1 à 2 l/24 h) pour ramener $[\text{HCO}_3^-]$ vers 14 mmol/l et le pH vers 7,25-7,30 sans chercher à les normaliser (risque de troubles neuropsychiques graves et d'hypokaliémie en cas d'alcalinisation brutale, notamment par utilisation de soluté bicarbonaté hypertonique).

Tableau 164. — Classification et principales causes des acidoses métaboliques.

	TROU ANIONIQUE PLASMATIQUE	CHLORÉMIE	pH URINAIRE (1)	TROUBLES ASSOCIÉS
ACIDOSES MÉTABOLIQUES EXTRARÉNALES				
Acidocétose diabétique	↗	↘	≤ 5	Glycémie ↗
Acidose lactique (états de choc, hémopathies, insuffisance hépatique, intoxications, biguanides)	↗	↘	≤ 5	Lactatémie > 5 mmol/l
Acidose toxique (éthylène-glycol, méthanol, aspirine, acides aminés)	↗	↘	≤ 5	
Diarrhée	Normal	↗	5-5,5	Hypokaliémie
ACIDOSES MÉTABOLIQUES RÉNALES				
Insuffisance rénale aiguë ou chronique	Normal ou ↗	Normale ou ↘	5-5,5	Créatininémie > 300 µmol/l
Acidose tubulaire proximale, syndrome de Fanconi primitif ou secondaire (cystinose, myélome)	Normal	↗	Variable	Hypokaliémie, glycosurie, amino-acidurie
Acidose tubulaire distale classique (primitive ou secondaire : Hyper-gammaglobulinémies, néphrites interstitielles)	Normal	↗	≥ 6	Hypokaliémie, hypercalciurie, néphrocalcinose
Acidose tubulaire distale de type 4 Hypo-aldostéronisme Néphropathies obstructives	Normal	↗	> 5,5 5-5,5	Hyperkaliémie

(1) Le pH urinaire spontané peut paraître adapté (≤ 5,5) dans l'acidose métabolique de l'insuffisance rénale chronique et dans certaines acidoses métaboliques hyperchlorémiques, d'où l'intérêt de la mesure de l'ammoniorie NH_4^+ (principale forme d'excrétion rénale d'acide) ou du calcul du trou anionique urinaire ($\text{TAu} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-]$, en mmol/l), qui estime l'excrétion de NH_4^+ , sous forme de NH_4Cl ; $\text{TAu} < 0$ si NH_4^+ abondant par réponse appropriée du rein à l'acidose (par exemple, diarrhées) ; $\text{TAu} > 0$ dans le cas des acidoses rénales. Des épreuves fonctionnelles rénales en laboratoire spécialisé sont indiquées dans les acidoses tubulaires de caractérisation incertaine (test d'acidification par NH_4Cl ou par furosémide + fludrocortisone, ou perfusion de bicarbonate de sodium).

ALCALOSE MÉTABOLIQUE

Diagnostic

pH > 7,45, $[\text{HCO}_3^-]$ > 28 mmol/l, PaCO_2 ↑.

Signes et complications

1. Hypoventilation, hypoxémie.
2. Tétanie, torpeur, coma.
3. Hypokaliémie.

Mécanismes et principales causes

1. *Apport excessif de bicarbonate de sodium* en cas d'insuffisance rénale.

2. *Pertes gastriques d'acide* : vomissements, aspirations.

3. *Pertes rénales d'ions H^+ avec déshydratation extracellulaire* : diurétiques thiazidiques et de l'anse, hypercalcémie.

4. *Pertes rénales d'ions H^+ avec volume extracellulaire normal ou augmenté* : hyperaldostéronisme primaire, hyperaldostéronismes secondaires avec œdèmes (insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique).

5. *États de déplétion potassique avec hypokaliémie* (volume extracellulaire variable), à l'origine de pertes rénales d'ions H^+ et du transfert d'ions H^+ du plasma vers les cellules.

L'association très fréquente d'une hypokaliémie et d'une alcalose réalise un cercle vicieux, chacun des troubles aggravant l'autre.

Traitement

1. Étiologique.

2. Correction des troubles électrolytiques associés : déshydratation extracellulaire, hypokaliémie, hypercalcémie.

ACIDOSE RESPIRATOIRE**Diagnostic**

pH artériel $< 7,35$, $PaCO_2 > 42$ mmHg, $[HCO_3^-] \uparrow$

Signes et complications

1. Hypoxémie avec cyanose. Sueurs, torpeur, astéraxis (chute du tonus musculaire brève et répétée, observée lorsqu'on fait tenir une position de mains tendues à l'horizontale).

2. Coma, hypertension intracrânienne, poussée hypertensive ou collapsus.

3. Hypochlorémie, hyperkaliémie.

Mécanismes et principales causes

Toutes situations d'hypoventilation alvéolaire aiguë ou chronique : affections neuromusculaires, bronchiques, pulmonaires (voir chapitre Maladies de l'appareil respiratoire).

Traitement

1. Étiologique si possible.

2. S'abstenir de médicament tranquilisant ou hypnotique. Administrer l'oxygène nasal ou au masque, en principe à faible débit (1-2 l/min), plus largement si nécessaire pour ramener la PaO_2 vers 90 mmHg, sous surveillance stricte.

3. Ventilation assistée si traitement étiologique inefficace et/ou troubles psychiques majeurs.

ALCALOSE RESPIRATOIRE

Diagnostic

$\text{pH} > 7,45$, $\text{PaCO}_2 < 38 \text{ mmHg}$, $[\text{HCO}_3^-] \uparrow$

Signes et complications

1. Céphalées. Vertiges, paresthésies, tétanie.
2. Hyperchlorémie, hypokaliémie.

Mécanisme et principales causes

1. *Hyperventilation avec hypoxémie* ($\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$) : œdème pulmonaire, embolie pulmonaire, pneumonies aiguës, pneumonies interstitielles. Cardiopathies cyanogènes.

2. *Hyperventilation « centrale » avec PaO_2 normale ou élevée* : hyperventilation psychogène, cirrhose hépatique, intoxication salicylée, états septicémiques.

Traitement

Étiologique. Correction de l'hypoxémie.

DÉSORDRES COMPLEXES DE L'ÉQUILIBRE ACIDE-BASE

Fréquents en raison de la multitude des circonstances responsables de troubles métaboliques et respiratoires de l'équilibre acide-base ; tous les types d'association sont possibles. Le diagnostic est fondé sur la confrontation des données cliniques et des variables biologiques. Il faut souligner la *gravité des désordres « mixtes »*, entraînant une modification majeure du pH. Inversement, en cas de *désordres « opposés »*, la variation du pH est mineure : par exemple, dans l'intoxication salicylée associant acidose métabolique et alcalose respiratoire. Ci-dessous quelques exemples de désordres mixtes.

Acidose mixte ($\text{pH} < 7,40$)

Observée notamment en cas de défaillance respiratoire au cours d'insuffisances rénales aiguës, du coma acidocétosique, d'états de choc prolongés avec troubles psychiques, elle nécessite le recours à la ventilation artificielle.

Alcalose mixte ($\text{pH} > 7,60$)

Observée notamment en cas de traitement diurétique ou d'aspiration gastrique chez des patients atteints de cirrhose hépatique, ou en situation de ventilation artificielle. Le traitement est étiologique.

HYPERCALCÉMIES

Une hypercalcémie doit être recherchée devant des signes neurologiques ou digestifs inexpliqués. Au-dessus de $3,5 \text{ mmol/l}$ (140 mg/l), l'hypercalcémie peut être une menace vitale.

Attention ! Une hyperprotidémie s'accompagne d'une élévation du calcium non ionisé (la calcémie s'élève de $0,2 \text{ mmol/l}$, soit 8 mg/l) pour un accroissement de 10 g/l de la protidémie) ; en tenir compte car la fraction non ionisée n'a pas d'activité biologique. Chaque fois que possible, doser le calcium ionisé.

Diagnostic

Calcémie > 2,65 mmol/l (106 mg/l) ; Ca_2^+ ionisé > 1,30 mmol/l
--

Signes et complications

Les symptômes sont souvent peu évocateurs :

1. Digestifs : anorexie, vomissements.
2. Cardiaques : raccourcissement de QT, arythmies ventriculaires.
3. Neurologiques : torpeur, coma hypotonique.
4. Rénaux : polyurie hypotonique, perte de sodium, acidurie et alcalose métabolique, déshydratation extracellulaire ou globale.

Seul le dosage systématique de la calcémie devant une ou plusieurs de ces manifestations permet de reconnaître l'hypercalcémie ; la mesure simultanée de la phosphatémie est indispensable à l'enquête étiologique.

Principales causes*1. Libération de calcium osseux*

- a) Hyperparathyroïdie primitive (adénome) (voir p. 926).
- b) Ostéolyses malignes : métastases (rein, sein, poumon, tube digestif), myélome multiple des os, syndrome paranéoplasique de cancers solides ou hématologiques sécrétant la PTH-rp, peptide d'effet proche de celui de l'hormone parathyroïdienne.

2. Hyperabsorption intestinale de calcium

Intoxication par vitamine D, sarcoïdose, certains lymphomes.

Traitement

1. Hypercalcémie aiguë grave : réhydratation, perfusion de diphosphonate IV voir p. 82, épuration extrarénale avec dialysat pauvre en calcium en cas d'insuffisance rénale majeure.

2. Hypercalcémie modérée : régime pauvre en calcium, phosphore per os (1 500 mg/j) en l'absence d'hyperphosphorémie, corticoïdes per os en cas d'hyperabsorption intestinale, diphosphonates per os.

3. Traitement étiologique.

HYPERPHOSPHATÉMIE

Les conséquences de l'hyperphosphatémie, longtemps négligées, sont maintenant mieux connues et peuvent être efficacement prévenues ou traitées.

Diagnostic

Phosphore minéral plasmatique > 1,45 mmol/l (45 mg/l)

Signes et complications

1. Abaissement de la calcémie (< 2 mmol/l) ; élévation du produit phosphocalcique (> 3,6 mmol ou 4 500 mg).

2. Calcifications métastatiques : articulaires, myocardiques, vasculaires, oculaires, du tissu tubulo-interstitiel rénal (facteur non spécifique d'aggravation des néphropathies).

Mécanismes et principales causes

1. *Diminution de l'excrétion rénale de phosphore* : insuffisance rénale chronique et aiguë, hypoparathyroïdies, acromégalie.

2. *Transfert du phosphore des cellules vers le plasma* dans les lyses cellulaires : rhabdomyolyses, lyse tumorale post-chimiothérapique des hémopathies.

3. *Apport excessif de phosphates, intoxication par la vitamine D.*

Traitement

1. Hyperphosphatémie de l'insuffisance rénale chronique : chélation orale du phosphore par le carbonate de calcium (si résistance initiale à ce traitement : hydroxyde d'aluminium pendant une période brève), sévélamer en cas d'élévation de la calcémie.

2. Hyperphosphatémie aiguë extrême (> 6 mmol ou 186 mg/l) : dialyse.

HYPOPHOSPHATÉMIE

Fréquente dans un grand nombre d'affections aiguës ou chroniques. Souvent latente, elle peut être responsable de troubles majeurs quand elle est très marquée ($< 0,4$ mmol/l ou 2 mg/l).

Diagnostic

<p>Phosphore minéral plasmatique $< 0,8$ mmol/l (25 mg/l) Symptomatique si $< 0,4$ mmol/l (12 mg/l)</p>

Signes et complications

1. Musculaires : asthénie, faiblesse musculaire, rhabdomyolyse, hypocontractilité diaphragmatique avec risque d'insuffisance respiratoire, défaillance myocardique.

2. Neurologiques : troubles neuropsychiques, au maximum coma, paralysies périphériques.

3. Hématologiques : baisse du 2,3-DPG érythrocytaire avec hypoxie tissulaire, anémie hémolytique.

Principales causes

1. *Carence d'apport associée au transfert de phosphate vers les cellules* : alcoolisme aigu ou chronique, sevrage alcoolique, malnutrition, patients traités par nutrition parentérale et soluté glucosé hypertonique, hypophosphatémie aggravée par la ventilation artificielle et l'insulinothérapie.

2. *Défaut d'absorption intestinale du phosphore* : diarrhées prolongées, hypovitaminose D, prise excessive de chélateurs oraux du phosphore.

Les *pertes urinaires de phosphore* de l'hyperparathyroïdie primaire et des acidoses tubulaires sont rarement responsables d'hypophosphatémies sévères.

Traitement

1. Apport oral de phosphore : 1 000 à 1 500 mg/24 h de phosphore-élément (comprimés ou gouttes), efficace dans la majorité des cas.

2. Apport parentéral de solutés de phosphate si nécessaire en perfusion lente sous contrôles répétés de la phosphatémie et de la calcémie (risque d'hypocalcémie majeure et de calcifications extrasquelettiques).

Tsunami

Urologie

par M. Zerbib

COMMENT RECONNAÎTRE LA CAUSE D'UNE HÉMATURIE MACROSCOPIQUE ?

(Quand elle n'est pas évidente : traumatisme, syndrome hémorragique diffus.)

Tableau 165. — Diagnostic d'une hématurie.

TYPE D'HÉMATURIE ET CAUSES	DIAGNOSTIC FONDÉ SUR :	ÉVENTUELLEMENT AIDÉ PAR :
1. Hématurie initiale : colorant le début de la miction, à l'épreuve des trois verres. Elle est d'origine uréthro-cervicoprostatique.		
a) Causes fréquentes : – cancer de la prostate – adénome prostatique (plus rare) b) Causes possibles : – prostatites, urétrites postérieures c) Très rarement : – malformations, tumeurs ou angiomes de l'urètre postérieur	Toucher rectal, échographie, PSA, biopsie Toucher rectal + échographie Toucher rectal, UIV et clichés permictionnels Toucher rectal, UIV et clichés permictionnels	Uroscanner Étude bactériologique du prélèvement urétral
2. Hématurie terminale : d'origine vésicale, s'accompagne souvent de pollakiurie et de brûlures à la miction.		
a) Tous les syndromes de cystite peuvent s'accompagner de petites hématuries terminales b) Se méfier avant tout de : – tumeur de vessie c) Il peut s'agir aussi de : – tuberculose – bilharziose – lithiase vésicale – endométriose vésicale	ECBU + antibiogramme Échographie vessie pleine, cystoscopie, cytologie urinaire Uroscanner + bactériologie Uroscanner + recherche d'œufs de bilharzie + cystoscopie + sérologie Échographie vessie pleine Cystoscopie	Bandelette Nitrite + Facteur géographique Cystoscopie

ECBU : Examen cyto bactériologique des urines ; PSA : prostate specific antigen ; UIV : urographie intraveineuse.

Tableau 165. — Diagnostic d'une hématurie. (suite)

TYPE D'HÉMATURIE ET CAUSES	DIAGNOSTIC FONDÉ SUR :	ÉVENTUELLEMENT AIDÉ PAR :
3. Hématurie totale : toutes les hématuries abondantes sont totales ; ce caractère ne comporte donc aucune notion topographique.		
a) <i>Se méfier avant tout de :</i> – tumeur de la vessie – tumeur du rein – lithiase – tuberculose b) <i>Autres causes :</i> – glomérulonéphrites – polykystose rénale c) <i>Toutes les autres causes évoquées plus haut pour les hématuries initiales ou terminales</i>	Échographie vessie, cystoscopie Échographie + uroscanner Échographie + UIV ou uroscanner UIV + bactériologie Protéinurie + échographie Gros reins palpables, échographie	Biopsie rénale Insuffisance rénale, maladie héréditaire
Les pièges : ne rendre responsable de l'hématurie un traitement anticoagulant si fréquemment prescrit, ou un adénome prostatique si fréquemment perçu chez le sujet âgé, que lorsque l'on a formellement éliminé la tumeur de vessie ou du rein. <i>Attention !</i> La cause de certaines hématuries reste inconnue malgré une enquête qui comporte au moins échographie rénale et vessie pleine, UIV, uroscanner, examen bactériologique des urines et cystoscopie. En cas de récurrence, s'efforcer de faire une cystoscopie en période hématurique, qui montrera la lésion ou le côté qui saigne.		

ECBU : Examen cyto bactériologique des urines ; PSA : prostate specific antigen ;

UIV : urographie intraveineuse.

CANCER DU REIN CHEZ L'ADULTE

Syn : adénocarcinome à cellules claires, hypernéphrome, tumeur de Grawitz. Survie à 5 ans : 90 % si tumeur de moins de 7 cm, 60 % si tumeur de plus de 7 cm et/ou graisse envahie, 20 % si ganglions ou veine cave inférieure envahis ou métastases.

Diagnostic

1. À évoquer devant une hématurie totale, une fièvre prolongée, la perception d'une tumeur rénale, signe tardif, une polyglobulie, une hypercalcémie, une métastase osseuse parfois révélatrice.

2. Le plus souvent actuellement, découverte fortuite sur une échographie abdominale demandée pour une autre raison.

Explorations

1. Échographie : tumeur solide échogène.

2. Uroscanner : tumeur dense, mais de densité inférieure au parenchyme normal après injection.

3. Apprécier l'extension à la loge rénale, aux ganglions, à la veine rénale ou à la veine cave inférieure par scanner et/ou imagerie par résonance magnétique.

Principales complications

Rupture tumorale rare, métastases pulmonaires et osseuses fréquentes si la tumeur est supérieure à 7 cm, les ganglions atteints histologiquement ou en cas d'envahissement veineux.

Traitement

1. Néphrectomie totale élargie. Si tumeur sur rein unique ou de petite taille : tumorectomie ou néphrectomie partielle.

2. Le traitement des métastases repose sur leur exérèse lorsqu'elle est possible (poumons), associée au traitement anti-angiogénique (bévacizumab, voir p. 81). La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques peut avoir un effet spectaculaire sur les métastases.

NÉPHROBLASTOME

Syn : tumeur de Wilms. Cancer du rein de l'enfant. C'est le plus fréquent des cancers de l'enfant. Il se développe aux dépens du blastème rénal. Guérison dans 60 à 80 % des cas si la tumeur n'est pas métastatique.

Diagnostic

Palpation d'une masse lombo-abdominale donnant le contact lombaire.

Explorations

Échographie, uro-tomodensitométrie : tumeur solide et dense du rein. Ces examens orientent parfois vers un autre diagnostic tel qu'un neuroblastome (tumeur développée aux dépens de la médullosurrénale, voir p. 1170), une hydronéphrose géante ou une dysplasie multi-kystique.

Traitement

Chirurgie (néphrectomie totale élargie) et chimiothérapie (vincristine, actinomycine D, adriamycine).

KYSTES DU REIN

Kyste simple : très fréquent et, en règle générale, bénin. À distinguer de la polykystose rénale (voir p. 868).

Diagnostic

Échographique : tumeur anéchogène avec renforcement de la paroi postérieure. S'il existe des végétations endokystiques, évoquer un cancer du rein à forme kystique. La prise charge repose sur les anomalies d'aspect des kystes (classification de Bosniak).

Exploration

Aucune, sauf en cas de doute avec un cancer du rein.

Traitement

Aucun.

TUMEURS DE LA VOIE EXCRÉTRICE SUPÉRIEURE

Survie à 5 ans : 70 à 80 % (T1, envahissement du tissu conjonctif), 20 à 30 % (T2 et plus, envahissement atteignant ou dépassant la musculature).

Diagnostic

Révélé par une hématurie totale, une douleur lombaire, une colique néphrétique (caillots), des épisodes d'infection urinaire récidivants, surveillance d'une tumeur de vessie.

Explorations

1. Uroscanner : lacune du bassin et de l'uretère, sténose urétérale, envahissement loco-régional. En cas de rein muet : urétéro-pyélographie rétrograde et/ou néphro-urétéroscopie.

2. Cystoscopie et les frottis urinaux systématiques.

Traitements

1. Néphro-urétérectomie totale si le rein contre-latéral est sain, pyélectomie ou résection urétérale si le rein est anatomiquement ou fonctionnellement unique : risque de récurrence locale ou sur l'arbre urinaire d'aval.

2. La radiothérapie et la chimiothérapie sont indiquées pour les tumeurs très infiltrantes ou N+ ou envahissant les organes de voisinage.

TUMEURS DE LA VESSIE

Fréquentes, récurrentes et graves, elles atteignent surtout l'homme fumeur de plus de 50 ans. Survie à 5 ans : 70 à 80 % (T1-T2, envahissement atteignant ou dépassant le muscle, N-M-), 40 à 50 % (T3, envahissement microscopique de la graisse), 20 % (T4, envahissement des organes de voisinage, N+ ou M+).

Diagnostic

Hématurie terminale ou totale lorsqu'elle est abondante, infections urinaires récurrentes, douleurs lombaires ; métastases à distance, masse sus-prostatique au toucher rectal.

Explorations

Uroscanner, échographie vésicale, cytologie urinaire, cystoscopie avec prélèvement histologique : confirment le diagnostic et évaluent l'envahissement pariétal et la malignité cellulaire.

Principales complications

Récurrence superficielle ou infiltrante, envahissement urétéral uni ou bilatéral, métastases à distance (foie, os, poumons).

Traitement

1. Tumeur superficielle Ta : résection endoscopique transurétrale et surveillance.

2. Ta récurrente et/ou T1 et/ou Tis : instillation endovésicale de BCG ou de mitomycine.

3. Tumeur infiltrante (T2 et plus) mais N- et M- : cystectomie totale avec remplacement (vessie détubulée) ou dérivation cutanée (opération de Bricker).

4. Tumeur fixée et/ou N+ et/ou M+ : traitement palliatif par chimiothérapie (MVAC ou gemcitabine + cis-platine) et/ou radiothérapie.

CANCER DE LA PROSTATE

Cancer le plus fréquent chez l'homme après 60 ans. On utilise la classification TNM (version simplifiée) :

T : Tumeur primitive. TX : non évaluable ; T0 : non détectable ; T1 : tumeur ni palpable cliniquement, ni visible par imagerie ; T2 : tumeur confinée à la prostate ; T3 : extension tumorale au-delà de la capsule prostatique.

N : ganglions lymphatiques régionaux. NX : non évaluables ; N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale ; N1 : métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s).

M : métastases à distance. MX : non évaluable ; M0 : absence de métastase à distance ; M1 : métastase(s) à distance, subdivisée selon leur nature en M1A : ganglion(s) lymphatique(s) non régionaux ; M1B : os ; M1C : autre(s) localisation(s).

Diagnostic

Révéle par un toucher rectal systématique ou une élévation du *prostate specific antigen* (PSA), plus rarement par des troubles mictionnels, des douleurs périnéales ou osseuses, par l'envahissement métastatique, une insuffisance rénale par obstacle.

Le toucher rectal décèle un nodule prostatique irrégulier plus ou moins fixé et la biopsie prostatique endorectale sous contrôle échographique affirme l'adénocarcinome et la différenciation.

Explorations

1. Élévation de l'antigène spécifique prostatique (PSA et ses sous-fractions, voir Marqueurs biologiques des tumeurs, p. 1786). Sa surveillance a un intérêt pour apprécier l'évolution sous traitement.

2. Évaluent l'extension : tomodensitométrie pelvienne, IRM endorectale, scintigraphie osseuse si le PSA est supérieur à 20 ng/ml.

3. Évaluent le retentissement rénal : créatininémie, examen cyto bactériologique urinaire, échographie rénale.

Principales complications

Moins souvent révélatrices : métastases osseuses ostéo-condensantes algiques, anurie par obstacle urétéral bilatéral, sténose rectale rare.

Traitement

1. Curatif : Au stade localisé, prostatectomie radicale ou radiothérapie qui peut être soit externe conformationnelle soit curiethérapie avec implantation de grains d'iode radio-actif dans la glande prostatique. Au stade localement avancé, association hormono-radiothérapie.

2. Palliatif : au stade extracapsulaire et/ou métastatique (stade N+ et M+) : privation hormonale par castration chirurgicale (pulpéctomie bilatérale) ou chimique (agonistes de la LHRH) parfois associée à un anti-androgène stéroïdien (acétate de cyprotérone) ou non stéroïdien (nilutamide, flutamide, bicalutamide).

3. Au stade d'échappement hormonal : chimiothérapie à base de docétaxel.

4. Si échappement à la chimiothérapie : traitement symptomatique sur les métastases algiques (radiothérapie, Strontium, antalgiques, morphiniques), sur les troubles mictionnels (résection endoscopique de prostate) ou obstructifs urétéraux (néphrostomie percutanée, endoprothèses urétérales). Soins palliatifs en fin de vie.

ADÉNOME PROSTATIQUE

Tumeur bénigne la plus fréquente chez l'homme de plus de 50 ans.

Diagnostic

1. Dysurie, pollakiurie diurne et nocturne quantifiée par le score IPSS (*International Prostate Score System*, basé sur l'évaluation des anomalies mictionnelles cotées par le patient).

2. Rétention aiguë et chronique d'urine, infection urinaire et prostatite aiguë.

3. Calcul de vessie (hématurie terminale) plus rare, insuffisance rénale. Le diagnostic repose sur le toucher rectal : tumeur lisse, souple, effacement du sillon médian.

Explorations

1. Échographie sus-pubienne précise le poids prostatique et l'existence d'un résidu post-mictionnel.
2. Débitmétrie urinaire : évalue la dysurie.
3. Urographie intraveineuse rarement réalisée : montre des signes indirects (empreinte prostatique, résidu, uretères en hameçons) et directs (clichés per-mictionnels).
4. Dosage du PSA (pour le diagnostic précoce du cancer de prostate), bandelette urinaire, créatininémie et débitmétrie (seul examen objectif de la dysurie).

Principales complications

Rétention aiguë d'urine, infection génito-prostatique, épididymite, lithiase vésicale par stase post-mictionnelle, insuffisance rénale chronique par obstacle.

Traitement

1. IPSS < 7, débit > 15 ml/s : surveillance simple.
2. IPSS < 23, débit > 12 ml/s : traitement médical éventuellement par phytothérapie. Si débit < 12 ml/s : traitement médical alpha-bloquant ou inhibiteurs de la 5-alpha réductase ou association des deux.
3. IPSS > 23, débit < 8 ml/s, résidu supérieur à 100 ml : résection endoscopique de prostate si l'adénome pèse moins de 50 g, intervention par voie haute si l'adénome pèse plus de 50 g. L'éjaculation rétrograde post-opératoire est quasi constante.

CANCER DU TESTICULE

Atteint l'adulte jeune. On distingue au sein des tumeurs germinales, les séminomes (radiosensibles) et les tumeurs non séminomateuses (carcinome embryonnaire, choriocarcinome, tératome de maturité variable sécrétant des bêta-HCG ou des alpha-fœtoprotéines et volontiers chimiosensibles).

Classification : Stade I : tumeur limitée au testicule. L'atteinte des enveloppes (rete testis, albuginée) ne change pas le pronostic, mais aggrave le risque de métastase. Stade II : atteinte des ganglions para-aortiques et rétro-péritonéaux (subdivisé selon la taille des ganglions : IIa tous < 2 cm, IIb > 2 cm et < 5 cm ou plusieurs ganglions < 5 cm, IIc ganglion(s) > 5 cm. Stade III : atteinte supra-diaphragmatique et/ou viscérale (subdivisé selon le volume et la localisation des métastases, uniquement pulmonaires ou hépatiques et cérébrales).

Suivie à 5 ans. Séminome pur : stade I : 95 % ; stade II : 80 % ; stade III : 70 %. Tumeur non séminomateuse pure : au stade I : 90 % ; stade II : 80 % ; stade III : 20 à 40 %.

Diagnostic

Clinique : masse intrascrotale unilatérale surmontée de la tête de l'épididyme (signe de Chevassu) confirmée par l'échographie testiculaire. Une telle découverte doit conduire à l'orchidectomie par voie inguinale avec clampage premier du cordon. L'orchidectomie est précédée d'une cryoconservation du sperme.

Explorations

1. Dosage pré- et post-opératoire des marqueurs tumoraux (bêta-HCG, alpha-fœtoprotéine).
2. Scanner abdominopelvien et thoracique (ganglions rétropéritonéaux et métastases pulmonaires et/ou médiastinales) une fois le type histologique du cancer connu.

Principales complications

Parfois révélatrices : forme aiguë pseudo-infectieuse, métastases lombo-aortiques, pulmonaires (« lâcher de ballons »). Cancer sur testicule cryptorchide.

Traitement après orchidectomie

Dépend du type histologique et du stade clinique :

1. Séminome pur de stade I ou II : radiothérapie rétropéritonéale ou chimiothérapie (1 cure). Pour les stades III : association chimiothérapie et radiothérapie.

2. Tumeur non séminomateuse : chimiothérapie 3 à 4 cures.

COLIQUE NÉPHRÉTIQUE

Syndrome traduisant une hyperpression urétéro-pyélocalicelle ; la lithiase en est la cause la plus fréquente, mais non la seule (compressions urétérales extrinsèques, caillots au cours des hématuries).

Diagnostic

Syndrome douloureux lombaire caractéristique par son agitation « frénétique » et ses irradiations descendantes : cuisses, organes génitaux.

Explorations

1. Recueil du calcul si possible, par tamisage des urines pour analyse chimique (voir Lithiases rénales, p. 866).

2. Dans les formes atypiques, mal latéralisées, pseudo-occlusives, l'uurographie intraveineuse ou le scanner spiralé sans injection effectué d'urgence montrent un retard de sécrétion et une néphrographie tardive du côté en cause.

Traitement

Antispasmodiques, antalgiques et surtout anti-inflammatoires : kétoprofène, 100 mg IM ou mieux IV dans 500 ml de soluté isotonique. Restriction hydrique. Traiter la cause.

RÉTENTION INCOMPLÈTE D'URINES

La rétention, conséquence de la dysurie, se définit par l'existence d'un résidu post-mictionnel. Selon que ce résidu dépasse ou non 300 ml, se définit l'existence ou non d'une distension. La cause de la dysurie est parfois évidente (rétentions aiguës post-traumatiques ou post-opératoires). Dans les autres cas, penser d'abord : a) chez l'homme jeune, au rétrécissement de l'urètre, blennorragique ou traumatique (uérographie rétrograde) ; b) chez l'homme plus âgé, à l'adénome ou au cancer de la prostate (toucher rectal) voire au phimosis ; c) chez la femme, aux tumeurs pelviennes ; d) chez l'enfant, aux corps étrangers ou valves de l'urètre, hématoocolpos ; e) devant une dysurie mineure, penser à une cause neurologique.

Diagnostic

Basé sur :

1. La dysurie : mictions lentes, nécessité d'une poussée abdominale, jet faible, débit mictionnel maximal < 15 ml/s.

2. La pollakiurie nocturne et diurne.

3. En cas de distension, le globe vésical, palpable et percutable.

4. Chez le distendu, ne pas confondre les mictions « par regorgement » goutte à goutte, fréquentes et involontaires, avec une incontinence. La palpation d'un globe fait la différence.

Explorations

1. L'échographie sus-pubienne post-mictionnelle et l'urographie au temps cystographique montrent les signes de lutte vésicale témoignant de la dysurie (diverticule, lithiase), un éventuel retentissement sur le haut appareil urinaire, la cause de la dysurie (adénome ou cancer de la prostate bien souvent). L'importance du résidu sera appréciée sur l'échographie ou les premiers clichés et sur le cliché post-mictionnel de l'UIV.

2. L'exploration urodynamique (voir p. 1686) est utile pour l'étude des vessies neurologiques.

Principales complications

Infections urinaires récidivantes, insuffisance rénale.

Traitement

Celui de la cause.

RÉTENTION AIGUË D'URINE

Même enquête étiologique que celle d'une rétention incomplète (voir ci-dessus).

Diagnostic

Évident chez un sujet conscient : envie impérieuse d'uriner, douloureuse et inefficace ; globe vésical.

Traitement

D'urgence, par cathétérisme urétral ou ponction sus-pubienne qui procurent un soulagement immédiat.

CYSTITES

La cystite n'est qu'un syndrome. Chez la femme jeune, elle complice avec une grande fréquence, la défloration ou les infections génitales. Mais elle peut aussi révéler de nombreuses affections : tuberculose uro-génitale, bilharziose, tumeur de vessie, lithiase vésicale, enfin, plus rarement, affection du haut appareil urinaire.

Diagnostic

1. Basé sur l'association d'une pollakiurie, de brûlures mictionnelles et d'urines troubles.

2. De petites hématuries terminales sont souvent observées, mais elles doivent faire rechercher un autre diagnostic (tumeur de vessie). Le syndrome ne s'accompagne généralement pas de fièvre (l'association d'une fièvre élevée à 39-40 °C fait porter le diagnostic de pyélonéphrite aiguë ou de prostatite aiguë).

Explorations

1. Examen cyto bactériologique des urines ou une bandelette avant traitement antibiotique.

2. Demander une échographie rénale et vésicale pour toute cystite qui ne survient pas chez une femme en période d'activité génitale ou toute cystite récidivante.

Traitement

1. De l'épisode : antiseptiques urinaires, dès que le prélèvement d'urine a été fait : sulfamides, (association sulfaméthoxazole-triméthoprim), quinolones, furanes ou fosfomycine. Si nécessaire, modifier ce traitement en fonction de l'antibiogramme. Conseiller des boissons abondantes. Selon l'intensité de la crise, des antalgiques peuvent être prescrits.

2. Cystites récidivantes : conseils hygiéno-diététiques (boire abondamment, éviter la constipation, séparer la toilette anale et vulvaire, évacuer la vessie après les rapports...) et éventuellement traitement antibioprophylactique à doses filées.

PROSTATITE AIGÜE

Infection fébrile du parenchyme prostatique sur prostate normale ou adénomateuse.

Diagnostic

Troubles mictionnels associés à une fièvre élevée avec frissons, parfois fièvre isolée, parfois rétention aiguë d'urine avec fièvre, évoquant un abcès prostatique. Le diagnostic repose sur le toucher rectal : prostate douloureuse, augmentée de volume, oedémateuse, succulente.

Explorations

Examen cytot bactériologique des urines, créatininémie. À distance de l'épisode infectieux : échographie vésico-prostatique.

Traitement

Bi-antibiothérapie et anti-inflammatoire à fortes doses prolongées 3 à 6 semaines. Alphabloquants en cas de troubles mictionnels associés.

ORCHI-ÉPIDIDYMITÉ

Infection aiguë du parenchyme testiculaire et de son annexe épiddymaire.

Diagnostic

Douleur testiculaire unilatérale avec fièvre élevée, tuméfaction isolée de l'épididyme (tête, corps ou queue) ou prise en masse épiddymotesticulaire : il n'est pas toujours aisé d'éliminer une torsion du testicule (voir p. 908).

Explorations

Examen cytot bactériologique urinaire (y compris culture sur milieux de Löwenstein). Échographie scrotale.

Traitement

Antibiothérapie, anti-inflammatoire, repos, suspensor pendant environ 3 semaines.

URÉTRITE

Expression fréquente des maladies sexuellement transmissibles. Principales causes : infection à gonocoque, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma*, *Trichomonas*, *Candida albicans*.

Diagnostic

Écoulement urétral, brûlures mictionnelles intenses, ténésme vésical.

Explorations

Prélèvement urétral, examen cyto bactériologique des urines, sérodiagnostics (ne pas oublier la syphilis), spermocultures, urétrographie en dehors de l'épisode infectieux (sténose urétrale).

Traitement

Traitement minute utilisant une antibiothérapie en prise unique pour les gonocoques ou les autres germes en cause (sulfaméthoxazole-triméthoprime, quinolones). Toujours traiter la ou les partenaires. Éviter la pénicilline pour ne pas masquer une syphilis.

TUBERCULOSE URO-GÉNITALE

Doit être évoquée devant toute infection uro-génitale d'évolution chronique, en particulier chez des patients à risque : absence de vaccination BCG, immigrés.

Diagnostic

Révéle par un épisode de cystite, d'épididymite, un abcès froid scrotal, au cours du bilan d'une autre localisation, d'une leucocyturie amicrobienne, d'une stérilité. Le diagnostic repose sur la bactériologie et/ou sur la découverte d'une lésion spécifique sur une pièce d'épididymectomie ou de néphrectomie.

Explorations

1. Examen cyto bactériologique urinaire (3 jours de suite) avec recherche du bacille de Koch (examen direct, cultures avec antibiogramme).

2. Urographie intraveineuse avec cystographie mictionnelle : rein « mastic », sténoses calicelles, « aspect de marguerite », cavernes parenchymateuses, sténoses urétérales bipolaires, petite vessie acquise, prostatite calcifiante.

3. Recherches d'autres localisations : radio pulmonaire, rachis, bassin.

Traitement

1. Médical : triple antibiothérapie spécifique associant isoniazide, rifampicine et éthambutol, au mieux guidée par l'antibiogramme (voir p. 1564).

La corticothérapie peut être utile en cas de lésion sténosante canalaire évolutive.

2. Chirurgical : exérèse (néphrectomie, épидidymectomie) ou reconstruction (réimplantation urétéro-vésicale, entéroplastie d'agrandissement).

**HYDRONÉPHROSE CONGÉNITALE
PAR ANOMALIE DE LA JONCTION
PYÉLO-URÉTÉRALE**

Intrinsèque (la plus fréquente) ou extrinsèque (pédicule polaire inférieur).

Diagnostic

Révéle par des douleurs lombaires, une colique néphrétique, une pyélonéphrite aiguë, une hématurie en cas de calcul associé ou découverte fortuite sur une échographie prescrite pour un autre motif.

Explorations

1. Urographie intraveineuse avec éventuelle épreuve d'hyperhydratation : dilatation pyélocalicielle avec « calices en boule », bassinet globuleux, opacification tardive de l'uretère sur clichés en procubitus.

2. Échographie rénale précise la dilatation des cavités et l'état du parenchyme rénal.

3. En cas de rein muet : urétéro-pyélographie rétrograde, scintigraphie rénale.

Principales complications

Lithiase rénale, destruction parenchymateuse, hypertension artérielle.

Traitement

Pyéloplastie.

REFLUX VÉSICO-RÉNAL

Lié à une anomalie congénitale du trajet intramural vésical de l'uretère. Il peut être uni- ou bilatéral.

Diagnostic

Évoqué devant des infections urinaires à répétition, une douleur lombaire per-mictionnelle, très évocatrice, et parfois tardivement devant une insuffisance rénale.

Explorations

1. Examen cyto bactériologique urinaire. Créatininémie.

2. L'urétrocystographie ascendante et mictionnelle sous traitement antibiotique, à distance d'un épisode infectieux, montre le reflux uni- ou bilatéral vésico-urétéral ou vésico-rénal.

3. L'urographie intraveineuse ou l'uroscanner précisent le retentissement du reflux sur le haut appareil : petit rein, dilatation pyélocalicielle.

4. La cystoscopie explore l'anomalie d'implantation urétérale.

Principales complications

Insuffisance rénale par pyélonéphrite chronique.

Traitement

Médical : anti-infectieux à élimination urinaire au long cours.

Chirurgical : réimplantation urétéro-vésicale.

VALVES URÉTRALES

Replis muqueux congénitaux obstruant plus ou moins complètement l'urètre sous-vésical.

Diagnostic

Évoqué devant des infections urinaires fébriles du nouveau-né, une dysurie du nourrisson ou de l'enfant.

Explorations

1. La cystographie mictionnelle (par ponction sus-pubienne ou par urographie intraveineuse) montre l'obstacle valvulaire.

2. L'échographie rénale et vésicale, l'urographie intraveineuse étudient le retentissement sur le haut appareil.

Principales complications

Septicémie, insuffisance rénale gravissime.

Traitement

1. Résection endoscopique des valvules.
2. Néphrostomie percutanée bilatérale de drainage des formes graves du nouveau-né (diagnostic anténatal par échographie fœtale).

TRAUMATISME DU REIN

Organe thoraco-abdominal, le rein peut être lésé au cours de traumatismes isolés ou de polytraumatisme mettant parfois en jeu le pronostic vital. On les classe selon l'importance des lésions :

- a) stade I : fracture d'une branche calicelle, mais avec capsule rénale respectée (pas d'extravasation du produit de contraste dans la loge rénale) ;
- b) stade II : rupture capsulaire avec fuite du produit de contraste ;
- c) stade III : fracture complète du parenchyme rénal ou désinsertion pyélocalicelle ;
- d) stade IV : éclatement rénal complet. Parfois, le rein est muet (non sécrétant) imposant une artériographie en urgence afin de rechercher une rupture pédiculaire.

Diagnostic

Hématurie totale, douleurs lombaires, empâtement de la fosse lombaire, parfois simple hématurie microscopique.

Explorations

Échographie rénale, urographie intraveineuse et tomodensitométrie rénale permettant de faire le bilan lésionnel.

Principales complications

Hémorragie rétropéritonéale et intrapéritonéale dans le cadre d'un polytraumatisme thoraco-abdominal avec pronostic vital en jeu (intervention en urgence). Ailleurs, traumatisme rénal isolé avec hémouro-rétropéritoine si la capsule rénale est rompue : le risque est l'infection et/ou l'organisation fibreuse engainante périrénale (risque de petit rein acquis ou d'hypertension artérielle).

Traitement

Rarement en urgence, sauf si le pronostic vital en jeu (stade IV, rupture pédiculaire). Stade I, surveillance simple. Ailleurs urgence différée (5-8^e jour). Stade II, stade III : évacuation de l'hématome parfois néphrectomie partielle.

TRAUMATISME DE LA VESSIE

Les contusions abdomino-pelviennes s'accompagnent dans 15 % des cas d'une lésion du bas appareil urinaire.

Diagnostic

1. Rupture intrapéritonéale : défense sous-ombilicale, urétrorragie, absence de globe vésical et d'urines au sondage.
2. Rupture sous-péritonéale : urétrorragie, hématurie, empâtement sus-pubien.

Explorations

Cystographie par voie rétrograde ou au cours d'une urographie intraveineuse : fuite du produit de contraste intrapéritonéale ou sous-péritonéale.

Traitement

Drainage vésical par sonde urétrale pour les ruptures sous-péritonéales avec éventuel drainage chirurgical du Retzius. Laparotomie avec suture vésicale pour les ruptures intrapéritonéales.

TRAUMATISME DE L'URÈTRE

De deux types : fracture de l'urètre bulbo-membraneux au cours des fractures du bassin et fracture de l'urètre pénoscrotal par traumatisme direct (chute à califourchon).

Diagnostic

Urétrorragie, globe vésical, hématome périnéal.

Explorations

Urétroscopie à distance du traumatisme. Ne jamais sonder.

Principales complications

Infection pelvi-périnéale, rétrécissement de l'urètre, incontinence, impuissance.

Traitement

1. En urgence : drainage des urines par cathéter sus-pubien.
2. En différé et en milieu spécialisé : urétroplastie en 1 ou 2 temps par voie chirurgicale ou urétrotomie endoscopique si rupture incomplète.

TRAUMATISME DES BOURSES

Risque de rupture testiculaire par effraction de l'albuginée.

Diagnostic

Douleur scrotale, hématome uni- ou bilatéral rendant toute palpation impossible.

Explorations

L'échographie scrotale est utile en cas de traumatisme minime et pour la surveillance évolutive.

Principales complications

Infection de l'hématome : organisation fibreuse avec involution testiculaire.

Traitement

Exploration chirurgicale de tout hématome volumineux d'une bourse : évacuation, excision de la pulpe, suture de l'albuginée du testicule.

PRIAPISME

Causes : iatrogène après injections intracaverneuses ; rechercher de parti pris une maladie du sang qu'il peut révéler ou compliquer (leucémie myéloïde, drépanocytose).

Diagnostic

État d'érection involontaire, douloureux et prolongé, dû à une thrombose des corps caverneux.

Traitement

Tenter d'abord un traitement médical : sédatifs, héparine.

Si l'est pas efficace en quelques heures, intervention chirurgicale ponction ou incision des corps caverneux suivie, après évacuation de la thrombose, d'anastomose à la saphène, au corps spongieux ou au gland. Impuissance fréquente dans les suites opératoires.

MALADIE DE LA PEYRONIE

Induration plastique nodulaire des corps caverneux de cause inconnue.

Diagnostic

Douleurs à l'érection, palpation d'un ou de plusieurs nodules de l'albuginée des corps caverneux, incurvation plus ou moins marquée de la verge en érection entravant parfois l'intromission.

Traitement

L'extension des nodules se stabilise après un an d'évolution. Il n'y a pas de traitement médical par voie générale ou par voie locale (corticoïdes, vitamine E, procabazine) réellement efficace.

Si après un an de surveillance, l'incurvation gêne l'intromission redressement chirurgical de la verge (opération de Nesbit).

STÉRILITÉ MASCULINE

50 % des stérilités du couple. Deux variétés :

1. Stérilité sécrétoire (sous forme d'azoospermie ou d'oligospermie sévère) : syndrome de Klinefelter, cryptorchidie bilatérale, anomalie de la cellule germinale souvent définitive, chimiothérapies antinéoplasiques. Ailleurs transitoires : varicocèle, infection, hypogonadisme hypogonadotrophique.

2. Stérilité excrétoire, par anomalie des voies excrétrices source d'azoospermie : malformation de l'appareil excréteur (agénésie des déférents, traumatisme déférentiel chirurgical après cure de hernie, anomalie de la jonction épидидymodéférentielle ou testiculo-épididymaire).

Diagnostic

L'examen clinique est fondamental (testicules, déférents, prostate, verge, pilosité, gynécomastie).

Explorations

1. Spermogramme (voir p. 1702) : savoir qu'il existe des spermatozoïdes normaux non fécondants et des spermatozoïdes anormaux fertiles.

2. Test de pénétration croisée (capacité de migration dans la glaire cervicale).

3. Dosages de l'hormone folliculostimulante hypophysaire, de testostérémie, de prolactinémie.

4. Test au LH-RH.

5. Spermoculture et un examen cyto bactériologique des urines.

6. Doppler veineux pour confirmer un varicocèle.

7. Biopsie testiculaire si ces examens sont négatifs.

Traitement

1. Étiologique : cure de varicocèle, traitement de l'infection génitale, correction d'un trouble hormonal, anastomose épидидymo-déférentielle.

2. Enrichissement du sperme, insémination artificielle in utero avec sperme du conjoint ou sperme du donneur, injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI), adoption. Ces méthodes nécessitent une prise en charge complète du couple dans le cadre de services spécialisés (voir Stérilité du couple, p. 1366).

IMPUISSANCE SEXUELLE

Trouble acquis de l'érection, organique ou fonctionnel psychogène : concerne 10 % des hommes entre 15 et 65 ans. Chercher un facteur iatrogène : médicaments (bêtabloquants, hypolipémiants, antihypertenseurs, antidépresseurs), alcoolisme, tabagisme.

Diagnostic

Érections impossibles ou insuffisantes pour parvenir à un rapport sexuel harmonieux.

Explorations

1. Examens vasculaires : pouls périphériques, Doppler pénien avec parfois injection intra-caverneuse de papavérine (8 mg) (voir p. 1687), cavernographie pour les fuites veineuses.

2. Examens métaboliques : glycémie, prolactinémie, lipides totaux, triglycérides, testostéronémie.

3. Examens neurologiques : sensibilité périnéale ; éventuellement potentiels évoqués.

Traitement

Arrêt des médicaments, entretiens psychosomatiques, inhibiteurs de la PDE-5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil), injection intracaverneuse de drogues vaso-actives (prostaglandines E1), rarement prothèses péniennes.

ECTOPIE TESTICULAIRE

Syn : cryptorchidie. Anomalie de migration du testicule sur l'ensemble de son trajet normal.

Diagnostic

Vacuité uni- ou bilatérale des bourses avec parfois testicule palpable à l'orifice inguinal superficiel ou dans le canal inguinal, ailleurs sans testicule palpable d'un seul ou des deux côtés.

Explorations

Lorsque le testicule n'est pas palpable : échographie et tomodensitométrie abdomino-pelvienne et parfois coelioscopique pour mettre en évidence un testicule intra-abdominal. Parfois seule la laparotomie exploratrice permet de faire la différence entre ectopie abdominale et agénésie testiculaire.

Principales complications

Dégénérescence surtout si le testicule est laissé ectopique (risque 25 fois supérieur par rapport à un sujet normal), torsion du testicule intra-abdominal, stérilité surtout si ectopie haute bilatérale.

Traitement

Abaissement testiculaire chirurgical en un ou deux temps systématique chez le garçon entre 2 et 4 ans. Parfois les ectopies inguinales basses sont sensibles à l'injection IM de gonadotrophines chorioniques (4 500 à 10 000 U).

TORSION DU TESTICULE

Urgence urologique dont le traitement est chirurgical.

Diagnostic

Douleur aiguë à début brutal unilatérale d'une bourse. Ascension inguinale du contenu scrotal avec douleur vive à la palpation. Absence de fièvre, urines claires. Toucher rectal normal.

Explorations

Ne doivent en aucun cas retarder le geste thérapeutique car aucun n'est spécifique : échographie, Doppler.

Principales complications

Nécrose testiculaire avec atrophie secondaire.

Traitement

Orchidotomie exploratrice en urgence (moins de 6 heures) avec détorsion du cordon et fixation testiculaire. Si testicule nécrosé (plus de 6 heures) : orchidectomie.

**INCONTINENCE URINAIRE D'EFFORT
DE LA FEMME**

Très fréquente, invalidante et rarement avouée par les patientes, si elle n'est pas systématiquement évoquée par le médecin (voir aussi Prolapsus génitaux, p. 1337).

Diagnostic

1. Fuites d'urines (gouttes, jet) à l'effort de toux, d'éternuement, de port de poids, progressivement croissante et invalidante (port de garnitures).

2. Examen à vessie pleine, patiente en position gynécologique. Les fuites urinaires constatées lors d'efforts de toux ou de poussée pelvienne disparaissent à la manœuvre de Bonney (consistant à soulever légèrement l'urètre à l'aide de deux doigts ou d'une pince). Apprécie le degré de cystocèle, l'hypermobilité cervico-urétrale.

Explorations

Cystographie de profil, échographie vésicale, examen cyto bactériologique des urines, examen urodynamique : hypotonie sphinctérienne, défaut de transmission des pressions, absence d'hyperactivité du détrusor.

Traitement

Incontinence d'effort pure (sphincter normal) : rééducation vésico-sphinctérienne (voir p. 310), mise en place chirurgicale d'une bandelette sous-urétrale formant un hamac sous l'urètre, le supportant pendant l'effort afin d'éviter qu'il ne s'ouvre et empêchant ainsi toute fuite d'urine.

INCONTINENCE PAR IMPÉRIOSITÉS

Penser aux causes neurologiques (sclérose en plaques, maladie de Parkinson) et aux infections de voisinage (vaginite).

Diagnostic

Fuites d'urine lors d'un besoin non différable, souvent pollakiurie associée.

Explorations

1. Examen cyto bactériologique des urines.
2. Exploration urodynamique (voir p. 1686) : hyperactivité du détrusor.

Traitement

Anticholinergiques (attention au glaucome). Parfois rééducation comportementale, voire injection sous-muqueuse vésicale de toxine botulique ou neuromodulation des racines sacrées.

INCONTINENCE URINAIRE TOTALE ORTHOSTATIQUE

Infirmité très invalidante dont le traitement a beaucoup bénéficié de la mise au point des sphincters artificiels. Causes : iatrogènes surtout chez l'homme (séquelle d'une intervention cervico-prostatique), post-traumatiques (fracture de bassin), neurologiques (spina bifida), post-radiques.

Diagnostic

1. Perte d'urine involontaire en dehors de toute miction (éliminer fistule vésico-vaginale, urétéro-vaginale, mictions par regorgement, mictions impérieuses de l'instabilité vésicale majeure).
2. Toujours quantifier la perte d'urine (test de pesée des garnitures ; si > 300 g/j : incontinence grave).

Explorations

1. Cystoscopie avec épreuve au bleu (élimine une fistule vésico-vaginale).
2. Examen cyto bactériologique des urines.
3. L'exploration urodynamique (voir p. 1686) étudie la contraction vésicale (vessie neurologique), la pression de clôture urétrale (effondrée si < 20 cm d'eau).

Traitement

Implantation péri-urétrale d'un sphincter artificiel.

ÉNURÉSIE

Miction totale involontaire au cours du sommeil (phase paradoxale) traduit en une immaturité vésicale, fréquente chez l'enfant jusqu'à 7 ans (7 à 11 % à cet âge). Diminue spontanément au-delà de cet âge, mais peut persister chez 1 % des

adultes. Si permanente, éliminer une lésion organique : abouchement ectopique urétéral, vessie neurologique (spina bifida occulta).

Diagnostic

Facile par l'interrogatoire.

Explorations

Seulement en cas de doute sur une lésion organique : cystoscopie, urographie intraveineuse, radiographie du rachis lombaire, examen urodynamique.

Traitement

En dehors d'une cause organique, repose sur la dédramatisation (par le dialogue avec l'enfant et surtout les parents), les règles hygiéno-diététiques (limiter les boissons après 17 heures, rythmer les mictions dans la journée), la rééducation (réveils nocturnes à heures fixes), et éventuellement un analogue d'hormone antidiurétique (desmopressine) ou médicaments anticholinergiques (oxybutynine).

Tsunami

Maladies des glandes endocrines

par J. Mahoudeau

Voir en 3^e partie les renseignements fournis par l'exploration statique et dynamique des sécrétions endocrines.

TUMEURS HYPOPHYSAIRES

1. Il s'agit presque toujours d'adénomes, tumeurs bénignes :

a) *micro-adénomes* de diamètre < 1 cm, très fréquents (dans une grande série d'autopsies, 1 sujet sur 4 a un micro-adénome de 2 à 3 mm). Ils sont latents ou révélés par une hypersécrétion hormonale, en particulier de prolactine ;

b) adénomes de *moyen volume*, beaucoup plus rares ;

c) *adénomes géants* pouvant envahir le cerveau.

2. La plupart des adénomes sécrètent des hormones : 27 % de la *prolactine*, 14 % de l'*hormone de croissance* (GH), provoquant une acromégalie, 8 % de la *prolactine* et de la GH, 14 % de l'*ACTH*, produisant une maladie de Cushing. Les adénomes avec hypersécrétion de *TSH*, *LH* et *FSH* sont rares. Vingt-cinq pour cent des adénomes (anciennement dits « chromophobes ») ne sont pas fonctionnels, mais une production locale de gonadotrophines LH, FSH ou de leur sous-unité alpha est démontrée par immunohistochimie dans la plupart de ces adénomes qui sont alors dénommés « adénomes gonadotropes silencieux ».

3. Qu'il soit sécrétant ou non, l'adénome par son volume peut entraver la sécrétion hormonale hypophysaire et provoquer une insuffisance hypophysaire.

Les techniques histologiques et surtout histo-immunologiques permettent de classer le type d'un adénome. Les adénomes mixtes, avec pluri-sécrétions diverses, sont possibles.

Diagnostic

1. Signes endocriniens (acromégalie, hyperprolactinémie, syndrome de Cushing, aménorrhée, insuffisance hypophysaire).

2. Signes compressifs : céphalées inconstantes et variables, surtout troubles visuels (le plus souvent hémianopsie bitemporale par compression chiasmatique, plus rarement cécité d'un œil par compression d'un nerf optique, ou hémianopsie latérale homonyme par compression d'une bandelette optique dans les tumeurs asymétriques), parfois diplopie par compression des III^e, IV^e ou VI^e paires crâniennes.

Explorations

1. IRM en première intention (tomodensitométrie en cas de contre-indication à l'IRM), urgente en cas de signes compressifs visuels. Après gadolinium en T1, la tumeur apparaît comme un hyposignal si elle est petite (micro-adénome) ou un hypersignal si elle est grosse (macro-adénome).

2. La radiographie du crâne n'est plus nécessaire, mais reste un mode de révélation possible de la tumeur (découverte fortuite d'une selle turcique agrandie).

Principales complications

1. Visuelles par compression des voies optiques : hémianopsie bitemporale, plus rarement latérale homonyme, atrophie optique, cécité, paralysies oculomotrices.

2. Endocriniennes : hypersécrétion ou hyposécrétion hypophysaire.

3. Apoplexie hypophysaire avec hypertension intracrânienne, parfois favorisée par un traitement anticoagulant ou œstrogénique.

Traitement

1. Abstention sous surveillance : possible chez les sujets âgés et les petits adénomes non compressifs, non sécrétants.

2. Exérèse chirurgicale : indiquée dans les adénomes compressifs et les adénomes sécrétants, surtout acromégalie, maladie de Cushing, adénomes à TSH. Indication opératoire plus rare dans les prolactinomes (traitement médical efficace). Réalisée par voie nasale, rarement par voie frontale (grosse extension supra-sellaire).

3. Radiothérapie conventionnelle (cobalthérapie) : isolée ou en complément de la chirurgie. La radiothérapie multifaisceaux est encore à l'essai.

4. Traitement médical : voir Adénome à prolactine et Acromégalie, ci-dessous.

ADÉNOME À PROLACTINE

Syn : prolactinome.

Diagnostic

Basé sur :

1. Les signes directs d'hypersécrétion de prolactine (galactorrhée isolée) et d'une insuffisance gonadotrope :

a) chez la femme : aménorrhée-galactorrhée, aménorrhée isolée, anovulation, stérilité inexpliquée ;

b) chez l'homme (plus rare) : impuissance, oligospermie.

2. Les signes de compression extra-sellaire : céphalées, troubles visuels (hémianopsie bitemporale, diplopie).

Explorations

1. Hyperprolactinémie supérieure à 100 ng/ml, non expliquée par une prise médicamenteuse (voir Galactorrhée, p. 937). Un taux entre 30 et 100 ng/ml est possible en cas de micro-prolactinomes. Faible réponse de la prolactine sous TRH et sous neuroleptiques. Un taux de plus de 500 ng/ml est habituel dans les macroprolactinomes invasifs.

2. Image tumorale à l'IRM de l'hypophyse.

Attention ! Une prolactine inférieure à 100 ng/ml avec un macro-adénome est contre le diagnostic de prolactinome et évoque une déconnexion hypothalamo-hypophysaire par une tumeur ne sécrétant pas de prolactine, car la dopamine, qui freine la prolactine, ne parvient plus à l'hypophyse.

Traitement

1. Deux méthodes sont possibles :

a) exérèse chirurgicale. Avantages : traitement radical, simple par voie nasale. Inconvénients : risque opératoire (faible), fistule de LCR,

persistance de l'hyperprolactinémie (macro-adénome), insuffisance hypophysaire, diabète insipide ;

b) traitement médical : bromocriptine, quinagoline, surtout cabergoline. Efficacité sur le taux de prolactine et régression habituelle du volume tumoral. Inconvénients : traitement suspensif au long cours, effets secondaires (nausées, étourdissements) en général transitoires.

Indications : discutées cas par cas. Le traitement médical est de plus en plus utilisé, la chirurgie en première intention est devenue rare.

2. Risque de compression optique pendant la grossesse en cas de macro-adénome (nécessitant alors un traitement par bromocriptine pendant la grossesse). Surveillance du champ visuel.

3. Radiothérapie dans les macro-adénomes invasifs.

4. Œstrogènes contre-indiqués dans les macro-adénomes, utilisables avec prudence dans les micro-adénomes.

ACROMÉGALIE

Due à un adénome hypophysaire somatotrope, éosinophile, après la puberté. En période pubertaire, cet adénome provoque un acromégalogigantisme.

Diagnostic

1. Dysmorphie typique acquise et progressive : hypertrophie des mains et des pieds (changement de bagues et de pointure), des lèvres (lippe), du menton (prognathisme), des arcades sourcilières. Macroglossie. L'aspect du patient suffit souvent au diagnostic. Mais les formes frustes sont fréquentes et longtemps méconnues.

2. Signes associés fréquents : transpiration, hypertension artérielle, cyphose dorsale, syndrome du canal carpien, troubles sexuels, galactorrhée, ronflement, apnée du sommeil.

3. Risque accru de cancer colique, de cardiopathie hypertensive.

4. Signes tumoraux : céphalées, hémianopsie bitemporale.

Explorations

1. Diabète franc ou hyperglycémie provoquée diabétique.

2. Augmentation permanente du taux plasmatique d'hormone de croissance (GH) ne diminuant pas dessous de 1 ng/ml à la 60^e ou 120^e minute de l'hyperglycémie provoquée par voie orale. Prélèvements multiples indispensables car si la GH de l'acromégale peut être inférieure à 5 ng/ml, elle n'est jamais inférieure à 1 ng/ml. Augmentation paradoxale de la GH sous TRH. *Attention !* Le taux de GH présente des pics physiologiques et au cours du stress.

3. Augmentation de la phosphorémie, de la calciurie.

4. Augmentation de IGF-1 (voir p. 1689), signe essentiel pour le suivi sous traitement.

5. Signes radiologiques : épaissement de la voûte crânienne, grands sinus frontaux, selle turcique agrandie, vertèbres et phalanges épaissies, coussinet talonier épais (parties molles).

6. IRM : aspect de tumeur hypophysaire.

7. Exceptionnellement, tumeur pancréatique sécrétant la GH-RH.

Traitement

1. Adénomectomie hypophysaire.

2. Cobalthérapie ou radiothérapie multifaisceaux en cas de résultat insuffisant.

3. Analogues retards de la somatostatine (octréotide ou lanréotide), onéreux mais efficaces sur le taux d'IGF-1. Régression tumorale possible. En cas d'échec, un antagoniste de la GH (pegvisomant) peut être utilisé. Ces traitements sont encore rarement conseillés seuls. Les dopaminergiques sont souvent peu efficaces.

4. Habituellement, le traitement de 1^{re} intention est la chirurgie, celui de 2^e intention la somatostatine si l'IGF-1 reste élevé.

5. Abstention en cas d'acromégalie peu évolutive chez un sujet âgé.

INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE

Principales causes : nécrose hypophysaire du post-partum (syndrome de Sheehan), tumeurs hypophysaires ou hypothalamiques, craniopharyngiome, radiothérapie, selle turcique vide, hypophysite auto-immune ; plus rarement, hémochromatose, séquelles d'arachnoïdite ou de traumatisme crânien, réticuloses. Fréquence des formes idiopathiques qui seraient d'origine auto-immune. La forme globale réalise le panhypopituitarisme. Les formes dissociées sont fréquentes.

Diagnostic

1. Asthénie, indifférence, hypotension artérielle.
2. Pâleur (due à la dépigmentation, majorée par l'anémie), dépilation pubienne et axillaire, peau sèche.
3. Aménorrhée, impuissance, perte de la libido.
4. Chez l'enfant : retard statural.

Explorations

1. Hypoglycémie, hyponatrémie, anémie.
2. Effondrement des hormones périphériques : thyroïdiennes (T4), surrénaliennes (cortisol) et sexuelles (testostérone, estradiol) *sans augmentation des stimulines hypophysaires correspondantes* : TSH, ACTH, LH et FSH sont soit basses, soit normales (voir Exploration fonctionnelle hypophysaire, p. 1691). Valeur de la non-augmentation de la FSH chez la femme ménopausée.
3. Les tests dynamiques sont plus accessoires : tests au Synacthène, à la LH-RH, à la TRH, objectivant tous une réponse insuffisante.
4. Chez l'enfant, nanisme avec GH non réactive aux stimuli habituels (sommeil, insuline, arginine, ornithine, propranolol-glucagon).

Traitement

1. Substitution hormonale, selon le déficit :
 - a) Surrénalien : hydrocortisone 10 à 30 mg/j (augmentation en cas de stress).
 - b) Thyroïdien : L-thyroxine 50 à 150 µg/j.
 - c) Sexuel : cycles artificiels chez la femme jeune, androgènes chez l'homme (voir Hypogonadisme masculin, p. 937). Possibilité d'induction d'ovulation ou de spermatogénèse par FSH + hCG ou LH.
 - d) Hormone de croissance (injections quotidiennes) chez l'enfant. Chez l'adulte, l'intérêt du traitement (anabolisant naturel, mieux-être, répartition masse grasse-masse maigre) doit être confronté avec ses

inconvenients (astreinte, coût). Contre-indication en cas de tumeur ou gros résidu tumoral hypophysaire.

2. Traitement étiologique éventuel (tumeur) mais peu d'espoir d'une récupération sécrétoire normale.

CRANIOPHARYNGIOME

Tumeur développée aux dépens de la poche de Rathke. Plus fréquente chez l'enfant que l'adulte, mais peut se révéler tardivement.

Diagnostic

1. Céphalées, troubles visuels (hémianopsie, ophtalmoplégie), hypertension intracrânienne.
2. Insuffisance hypophysaire (voir ci-dessus).
3. Diabète insipide fréquent.

Explorations

1. Selle turcique agrandie lorsque la tumeur se développe vers le bas.
2. Calcifications supra-sellaires.
3. Examen du champ visuel (hémianopsie) et du fond d'œil (atropie optique).
4. IRM (à défaut tomodensitométrie).

Traitement

1. Exérèse chirurgicale. Risque de récurrence (surveillance IRM).
2. Radiothérapie.
3. Traitement hormonal supplétif éventuel.

SYNDROME AMÉNORRHÉE-GALACTORRHÉE

Syndrome suggestif d'une hyperprolactinémie, le plus souvent dû à un adénome à prolactine ou un médicament élevant la prolactine (voir Galactorrhée, p. 937).

SELLE TURCIQUE VIDE

Occupation de la selle par une déhiscence de l'arachnoïde, l'hypophyse n'occupant qu'une partie de la selle. Étiologie inconnue (sauf hypophysectomie et radiothérapie).

Diagnostic

1. Forme latente : la plus fréquente, elle se traduit par une selle turcique agrandie sans aucun symptôme.
2. Formes symptomatiques : insuffisance hypophysaire plus ou moins marquée (voir ci-dessus) ; céphalées et hémianopsie bitemporale par malposition du chiasma, l'ensemble pouvant simuler une tumeur hypophysaire.

Explorations

L'IRM montre une hypodensité du contenu sellaire, comparable à celle du LCR.

Traitement

Compensation des déficits hormonaux éventuels. Intervention exceptionnelle.

DIABÈTE INSIPIDE

Syn : polyurie insipide primaire (avec polydipsie secondaire). Deux possibilités :

a) insuffisance post-hypophysaire. Causes : tumeur hypothalamo-hypophysaire, séquelle de méningite ou d'hémorragie méningée, traumatisme accidentel ou chirurgical (fréquence du diabète insipide immédiat après chirurgie hypophysaire, souvent transitoire), localisation hypothalamique de réticuloses (histiocytose X, sarcoidose). Les formes « idiopathiques » sont nombreuses, mais la surveillance IRM peut révéler tardivement une tumeur hypothalamique ;

b) diabète insipide néphrogénique (insensibilité rénale à l'ADH). Causes : intoxication par lithium, tubulopathies.

Diagnostic

Basé sur :

1. Un syndrome polyuropolydipsique supérieur à 3 l/j.
2. L'élimination des autres polyuries : diabète sucré (glycosurie) et hypercalcémie.
3. La persistance de la polyurie au cours de l'épreuve de restriction hydrique, étroitement surveillée à l'hôpital : l'osmolarité des urines reste basse, inférieure à celle du plasma, alors que l'osmolarité plasmatique et la natrémie augmentent par hémococoncentration. Cette épreuve doit être arrêtée si le patient perd plus de 3 % du poids corporel. Elle permet d'éliminer une potomanie (polydipsie primaire), où la diurèse se réduit et l'osmolarité urinaire augmente sans élévation de l'osmolarité plasmatique.

Explorations

1. Dosage d'ADH bas en fin de restriction hydrique dans le cas d'une lésion hypothalamo-hypophysaire : IRM nécessaire pour rechercher la lésion. Disparition de l'hypersignal post-hypophysaire physiologique en T1 dans les diabètes insipides idiopathiques.

2. ADH élevée en fin de restriction hydrique dans les formes néphrogéniques.

Traitement

1. Déficit en ADH : desmopressine par voie nasale, 5-20 µg 1 à 2 fois par jour (action 12-18 h). Comprimés moins efficaces (0,3 à 1,2 mg/j en 2 ou 3 prises). Desmopressine injectable 1 à 4 µg/j en cas de coma (attention au surdosage, risque d'hyponatrémie majeure).

Carbamazépine et clofibrate : potentialisation de l'action de l'ADH dans les diabètes insipides partiels. Attention : ne pas traiter une potomanie par la desmopressine (risque d'hyponatrémie), importance du diagnostic exact devant un syndrome polyuro-polydipsique.

2. Diabète insipide néphrogénique : pas de traitement possible (sauf arrêt du lithium). Boissons à la demande.

SYNDROME DE SCHWARTZ-BARTTER

Syn : hypersécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Causes : a) cancer, surtout bronchique à petites cellules sécrétant de l'hormone antidiurétique (syndrome paranéoplasique) ; b) pneumopathies aiguës ; c) médicaments : cyclophosphamide, vincristine, clofibrate, psychotropes ; d) plus rarement, sécrétion hypothalamique inappropriée (lésion du système nerveux central).

Diagnostic

Basé sur :

1. Les troubles psychiques (confusion, délire), aggravés par l'ingestion d'eau (intoxication par l'eau).
2. Des formes intermittentes de diagnostic difficile jusqu'à la découverte de l'hyponatrémie sont possibles.

Explorations

1. Hyponatrémie, souvent inférieure à 120 mmol/l.
2. Natriurèse conservée ou élevée, en l'absence d'insuffisance rénale ou surrénale.
3. Impossibilité d'obtenir une dilution urinaire après charge en eau (épreuve non dénuée de risque, à ne faire qu'après avoir remonté la natrémie à plus de 130 par restriction hydrique).
4. Découverte du cancer responsable.

Traitement

1. Restriction hydrique (500 ml/j). Apport sodé inefficace.
2. Traitement du cancer responsable, si c'est possible.
3. Inhibiteur de l'hormone antidiurétique hypophysaire : la déméclocycline 900-1 200 mg/j, puis 600 mg/j, prescription hospitalière, bloque l'action de l'hormone antidiurétique sur le rein.
4. Le tolvaptan est un antagoniste sélectif des récepteurs V2 vasopressinergiques d'administration orale, le conivaptan un autre antagoniste en forme injectable. Ces molécules ne sont pas encore commercialisées en France.

THYROTOXICOSE

Présence dans le sang d'un excès d'hormone thyroïdienne.

Causes : surdosage thérapeutique, ou hyperactivité du corps thyroïde (hyperthyroïdie), ou encore, libération des hormones thyroïdiennes par la glande agressée par un processus inflammatoire (thyroïdite subaiguë).

HYPERTHYROÏDIE

Hyperactivité du corps thyroïde provoquant une thyrotoxicose.

Causes : maladie de Basedow, médicaments iodés (amiodarone surtout), adénome toxique, goitre multinodulaire toxique.

Toujours confirmer le diagnostic par l'élévation de la T4 libre et/ou T3 libre avec TSH basse. TSH basse isolée : situation fréquente indiquant une autonomie thyroïdienne (hyperthyroïdie infraclinique).

MALADIE DE BASEDOW

Syn : goitre exophtalmique, maladie de Graves. Cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie. Prédominance féminine (9/10). Origine auto-immune : stimulation du récepteur de la TSH par un anticorps (TSI : *thyroid stimulating immunoglobulin*). Maladies auto-immunes fréquentes dans la famille.

Diagnostic

1. Signes de thyrotoxicose : tachycardie constante, amaigrissement malgré polyphagie, tremblement fin et rapide, thermophobie, sueurs, polydipsie, diarrhée, asthénie musculaire, hyperémotivité. Souvent

stress déclenchant. Formes pauci-symptomatiques nombreuses (mais tachycardie constante).

2. Goitre diffus, vasculaire (soufflant) régulier, de volume variable.

3. Signes oculaires inconstants : rétraction palpébrale, exophtalmie en général bilatérale mais parfois asymétrique, rareté du clignement. Dans les formes graves, risque d'atteinte cornéenne.

Explorations

1. Comme dans toute hyperthyroïdie, élévation de T4 libre et/ou T3 libre, et abaissement de la TSH. TSI élevés dans 85 % des cas.

2. Scintigraphie thyroïdienne : fixation diffuse et captation élevée. Inutile si le diagnostic est évident (signes oculaires ou TSI élevés).

3. Manifestations fréquentes non spécifiques : neutropénie, élévation des transaminases et des phosphatases alcalines.

Principales complications

1. Surtout cardiaques : arythmie complète, insuffisance cardiaque, insuffisance coronaire (sujet âgé). Troubles psychiques : délire aigu.

2. Exophtalmie maligne, très rare, avec œdème conjonctival, ulcère de cornée, paralysies oculaires.

3. Crise thyrotoxique aiguë : fièvre élevée, tachycardie extrême, agitation ou coma, dans les formes négligées ou après traitement radical mal préparé.

Traitement

1. Traitement médical : repos, sédatifs.

a) Les bêtabloquants (surtout propranolol 40 à 80 mg/j) entraînent un soulagement rapide de la tachycardie, sans diminution des hormones thyroïdiennes.

b) Les antithyroïdiens de synthèse (carbimazole 20 à 60 mg/j, benzylthiouracile 100 à 300 mg/j, propylthiouracile 200 à 600 mg/j) sont généralement le traitement de 1^{re} intention. Ils sont administrés pendant 1 à 2 ans. Risque de granulopénie (hémogramme au 15^e jour) imposant l'arrêt du traitement.

c) L'euthyroïdie, obtenue en 2 à 6 semaines, est maintenue en diminuant progressivement la dose et/ou en associant 50 à 100 µg de LT4 pour éviter une hypothyroïdie. La solution de Lugol (10 à 30 gouttes/j) est aussi efficace, utile dans les formes graves, mais effets plus vite épuisables.

2. Thyroïdectomie bilatérale subtotale. Jamais d'emblée. Au moins 2 mois de préparation médicale. Indications : récurrence après arrêt des antithyroïdiens ou formes avec goitre important. Elle entraîne souvent une hypothyroïdie définitive. Nécessité d'un chirurgien habitué à la maladie de Basedow (risque de récurrence si le moignon est supérieur à 2 g). Certains préfèrent la thyroïdectomie totale suivie de substitution hormonale.

3. Iode radio-actif, soit d'emblée, soit après récurrence. Avantages : simplicité. Inconvénients : dose inadéquate, insuffisante (nécessitant un autre traitement) ou surtout excessive (insuffisance thyroïdienne définitive). Effets non immédiats. Parfois accentuation temporaire de l'hyperthyroïdie.

4. Chez la femme enceinte, antithyroïdiens de synthèse (surtout propylthiouracile) à la plus faible dose possible (risque d'hypothyroïdie fœtale). Surveillance étroite. Lugol et iode radio-actif sont contre-indiqués. La contraception est souhaitable pour éviter ces difficultés.

5. Crise thyrotoxique : bêtabloquants, antithyroïdiens par sonde gastrique, iodure de sodium intraveineux (1 g toutes les 8 heures), corticothérapie, parfois plasmaphérèse.

6. Exophtalmie maligne : corticothérapie, parfois radiothérapie ou chirurgie orbitaire.

ADÉNOME TOXIQUE THYROÏDIEN

Tumeur bénigne sécrétante, entraînant une hyperthyroïdie. Plus fréquente chez le sujet âgé.

Diagnostic

Basé sur :

Les signes de thyrotoxicose, surtout la tachycardie, la présence d'un nodule thyroïdien unique, l'absence d'exophtalmie.

Explorations

1. Élévation des hormones thyroïdiennes : T4 libre, T3 libre. Baisse de la TSH.

2. Scintigraphie (examen clé) : fixation exclusivement sur le nodule (nodule chaud extinctif).

Traitement

1. Lobectomie : traitement de choix, de préférence après quelques semaines de préparation par les antithyroïdiens.

2. Iode radio-actif en cas de contre-indication à la chirurgie.

GOITRE MULTINODULAIRE TOXIQUE

Diagnostic

Goitre ancien volumineux, contenant plusieurs adénomes toxiques et souvent des nodules hypofixants.

Traitement

Presque toujours chirurgical (thyroïdectomie totale). Iode radio-actif en cas de contre-indication.

HYPERTHYROÏDIE SOUS AMIODARONE

Concerne 4 à 12 % des patients sous amiodarone. L'incidence augmente avec la durée du traitement. Prévention impossible.

Diagnostic

1. Dépistage par surveillance clinique et dosage de TSH tous les 6 mois.

2. Tableau clinique atypique d'hyperthyroïdie : amaigrissement, déclin de l'état général, tachycardie souvent masquée par l'effet bradycardisant de l'amiodarone.

Explorations

Élévation de la T4 libre, de la T3 libre (habituellement basse sous amiodarone) et abaissement de la TSH.

Traitement

Difficile : antithyroïdiens de synthèse (surtout propylthiouracile) peu efficaces. Parfois corticothérapie (2 mg/kg) surtout indiquée en l'absence de goitre, voire perchlorate de potassium (surtout si la poursuite de l'amiodarone est indispensable).

L'arrêt de l'amiodarone est préférable s'il est possible, mais la surcharge iodée (appréciée par l'iodurie élevée) va persister 6 à 12 mois. Thyroïdectomie « à chaud » scabreuse, parfois salvatrice dans des cas très graves.

HYPOTHYROÏDIE SOUS AMIODARONE

Touche 2 à 19 % des patients traités. Souvent précoce (au cours de la 1^{re} année de traitement). On peut poursuivre l'amiodarone en substituant l'hypothyroïdie par L-thyroxine.

HYPOTHYROÏDIE DE L'ADULTE

Syn : myxoedème, insuffisance thyroïdienne. Soit **primaire**, par atteinte du corps thyroïde, soit **secondaire** à une insuffisance hypophysaire. Principales causes :

- a) thyroïdite chronique de Hashimoto avec présence d'anticorps antiperoxydase (voir ce mot) ;
- b) iatrogènes : thyroïdectomie, Iode 131, antithyroïdiens, médicaments iodés (amiodarone), lithium ;
- c) exceptionnellement, ectopie thyroïdienne de révélation tardive ;
- d) carence iodée avec goitre endémique (pas en France) ;
- e) déficit hypophysaire (TSH non élevée).

Diagnostic

Évident dans la forme typique, difficile dans les formes frustes (asthénie, tendance dépressive, crampes...).

1. Infiltration myxoédémateuse du visage, traits épaissis, teint jaunâtre, dépilation (cheveux, sourcils, toison pubienne et axillaire), peau sèche et froide, voix rauque, parole lente, bradycardie.

2. Asthénie, ralentissement, indifférence, frilosité, constipation, hypoacousie, tendance à la prise de poids.

3. Allongement du réflexe achilléen.

4. Cardiomégalie fréquente. ECG habituellement anormal, même en l'absence d'insuffisance coronaire : microvoltage, aplatissement de l'onde T.

Explorations

1. Abaissement de la T4 libre (l'abaissement de la T3 n'est pas spécifique de l'hypothyroïdie) et surtout élévation de la TSH qui affirme l'hypothyroïdie et son origine thyroïdienne. La TSH non élevée (normale ou basse) avec une T4 basse indique une insuffisance hypophysaire.

2. Hypercholestérolémie habituelle, hyponatrémie fréquente. Anémie dans les formes sévères.

Complications

1. Cardiovasculaires : athérosclérose, surtout insuffisance coronaire habituellement latente du fait de la réduction des activités physiques

pouvant se révéler brusquement (infarctus) au cours d'un traitement substitutif trop énergétique. Péricardite, épanchement pleural.

2. Coma myxœdémateux, avec hypothermie, bradycardie, hypoventilation. Provoqué par le froid, les infections, une intervention. Pronostic très grave (50 % de décès).

Traitement

1. Hormone thyroïdienne à doses progressives, en commençant par une faible dose, en cherchant la posologie optimale obtenant l'euthyroïdie. On utilise la L-T4 (L-thyroxine, dose initiale 12,5 à 50 µg, dose optimale 100-200 µg/j rarement plus, mais adaptation individuelle). La L-T3 et l'association de L-T4 et L-T3 sont moins utilisées :

a) sujet jeune : paliers rapides, euthyroïdie atteinte en 1 à 3 mois, avec TSH normale ;

b) sujet âgé ou coronarien : paliers lents, euthyroïdie atteinte ou approchée en 3 à 12 mois.

Une fois connue la dose optimale, contrôle annuel (clinique + TSH) ; dosages de T4 libre et T3 libre peu utiles.

2. Sujet coronarien : début du traitement à l'hôpital de préférence, posologie plus faible, utilité des bêtabloquants et des vasodilatateurs.

3. Hypothyroïdie d'origine haute : associer de l'hydrocortisone (10-30 mg/j). Surveillance clinique + T4 libre ± T3 libre (TSH inutile ici).

4. Coma myxœdémateux : réchauffement prudent, oxygénation, corticothérapie (250 mg/j d'hémisuccinate d'hydrocortisone), L-T4 IV (50-100 µg/j, dose de charge 250-500 µg le premier jour, discutée) ou L-T3 (25 µg par sonde gastrique toutes les 6 heures). Mauvais résultats malgré la réanimation.

HYPOTHYROÏDIE CONGÉNITALE

Diagnostic

Dosage de la TSH dans le sang du cordon ombilical à la naissance systématique en France : son élévation permet un diagnostic précoce.

Les signes cliniques ne doivent plus se voir : hypotonie, dissociation staturo-pondérale, retard psychomoteur aboutissant au crétinisme avec nanisme dysharmonieux.

Traitement

L-thyroxine 5 µg/kg/j en gouttes. *Surveillance* clinique (poids, taille, développement psychomoteur) et biologique (normalisation de T4 puis de TSH). *L'arrêt ou l'insuffisance du traitement ont des répercussions catastrophiques sur la croissance et l'intelligence de l'enfant.* Importance de la coopération des parents.

THYROÏDITE SUBAIGUË DE DE QUERVAIN

Inflammation de la thyroïde, possiblement virale.

Diagnostic

Thyroïde douloureuse et augmentée de volume, fièvre, thyrotoxicose discrète transitoire. Rares formes indolentes révélées par la thyrotoxicose.

Explorations

1. Vitesse de sédimentation très augmentée, plus de 50 mm en 1 heure.
2. T4 libre légèrement élevée, TSH basse.
3. Absence de fixation sur la scintigraphie.

Traitement

Corticothérapie (delta-cortisone, 40 mg/j) dégressive en 2 à 3 mois : traitement symptomatique, plus efficace que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, mais pas toujours nécessaire. Évolution spontanément favorable. Parfois hypothyroïdie transitoire. Rebond possible.

THYROÏDITE CHRONIQUE DE HASHIMOTO

Maladie auto-immune, avec infiltration lymphoplasmocytaire, parfois associée à d'autres affections auto-immunes, souvent familiale.

Diagnostic

1. Hypothyroïdie progressive, précédée par un goitre modéré, très ferme, indolore, homogène ou non (nodules possibles). Puis atrophie thyroïdienne progressive. Formes douloureuses, rares et trompeuses.
2. Début fréquent en post-partum (hypothyroïdie ± goitre).

Explorations

1. T4 basse, TSH élevée (hypothyroïdie primaire).
2. Anticorps antithyroïdiens élevés.
3. Échographie : hypoéchogénicité globale. Scintigraphie inutile (hypofixation).
4. L'histologie thyroïdienne, bien que typique, n'est pas nécessaire au diagnostic.

Traitement

Celui de l'insuffisance thyroïdienne (voir Hypothyroïdie de l'adulte, ci-dessus). Rarement chirurgical, en cas de nodule suspect.

MALADIE DE RIEDEL

Thyroïdite ligneuse, bénigne : découverte histologique devant un goitre dur compressif. Cause inconnue.

GOITRE SIMPLE

Syn : goitre diffus euthyroïdien. Souvent familial.

Diagnostic

Hypertrophie homogène des deux lobes. Volume variable, pas de signe compressif (sauf très gros goitre). Euthyroïdie clinique.

Attention ! Une thyroïde normale en situation haute, sous-laryngée, est souvent prise à tort pour un goitre.

Examens complémentaires

1. Dosages de la T4 libre et de la TSH normaux.
2. Échographie : mesure les dimensions des deux lobes (élément comparatif). Fréquence des micronodules.

3. Scintigraphie : hypertrophie homogène (le plus souvent inutile, sauf si la TSH baisse, suggérant un goitre toxique ou prétoxique).

Complications

1. Poussée inflammatoire (strumite).
2. Transformation en goitre multinodulaire (après des années).
3. Prolongement intra-thoracique (goitre plongeant) compressif.
4. Parfois maladie de Basedow latente se révélant dans le temps par une hyperthyroïdie (intérêt du dosage des TSI).

Traitement

1. Le plus souvent abstention et surveillance.
2. Goitre important : hormone thyroïdienne (L-T₄, 50-100 µg/j) comme traitement freinateur (discuté). Les antithyroïdiens de synthèse sont contre-indiqués. Parfois, chirurgie (goitre volumineux ou plongeant).

NODULE THYROÏDIEN

Très fréquent : plus d'une personne sur 2 après 50 ans a un ou plusieurs nodules. Il peut s'agir d'un cancer (1/20), d'un adénome, d'un kyste, d'un nodule colloïde, d'une thyroïdite de Hashimoto. Exceptionnellement : lymphome, métastases, tuberculose, abcès.

Diagnostic

Basé sur :

1. La découverte d'un nodule palpable, douloureux ou pas, montant à la déglutition, associé ou non à des adénopathies cervicales.
2. D'éventuels signes d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie.
3. Fréquence de la découverte du nodule lors d'une échographie ou d'un écho-doppler cervical.

Explorations

1. Échographie : précise les dimensions de la glande thyroïde et du nodule principal (intérêt évolutif si surveillance sans traitement). La valeur diagnostique des caractères d'échogénicité est incertaine. Les microcalcifications semblent plus fréquentes dans les cancers.
2. Dosage de la TSH.
3. Cytoponction : permet le diagnostic de cancer dans plus de 3/4 des cas.
4. Scintigraphie en cas de TSH basse (voir Exploration scintigraphique de la thyroïde, p. 1690).
5. L'intérêt d'un dosage systématique de la calcitonine dans un but de dépistage d'un cancer médullaire de la thyroïde (voir p. 925) est débattu.

Orientation étiologique

1. Nodule brusquement apparu plus ou moins douloureux : évoque un kyste (échographie, ponction) ou une thyroïdite subaiguë localisée.
2. Thyrotoxicose avec TSH basse : adénome toxique (nodule extinctif sur la scintigraphie) ou thyroïdite subaiguë (fixation faible).
3. Hypothyroïdie avec TSH haute : probable thyroïdite de Hashimoto (voir p. 922).

4. Gros nodule de plus de 40 mm, pierreux, non kystique, isolé ou d'évolution rapide chez un sujet jeune ou compression trachéale ou récurrentielle (dysphonie), ou avec adénopathies, ou après irradiation cervicale : exploration chirurgicale car forte suspicion de cancer.

5. Le plus souvent, nodule isolé, sans signe « chirurgical » : effectuer dosage de TSH, échographie, cytoponction :

a) TSH haute : c'est une thyroïdite de Hashimoto ;

b) TSH basse : scintigraphie nécessaire, démontrant un adénome toxique ou prétoxique ;

c) TSH normale : cytoponction (écho-guidée si nodule non palpable). Certains la réalisent systématiquement, quel que soit le taux de TSH.

6. Micronodules de découverte échographique : surveillance clinique.

Traitement

1. Indication opératoire (lobectomie, ou thyroïdectomie totale en cas de nodules bilatéraux ou malins à l'histologie extemporanée) :

a) en cas de gros nodule, de plus de 40 mm, non kystique, isolé ou d'évolution rapide ou chez un sujet jeune, ou compression trachéale ou récurrentielle (dysphonie) ou avec adénopathies ou antécédents d'irradiation cervicale ;

b) en cas de cytologie positive ou douteuse.

2. Sinon surveillance (clinique, échographie, éventuellement cytologique). Décision chirurgicale ultérieure au cas par cas en fonction de l'évolution et de la tolérance du nodule.

3. Traitement freinateur par L-T4 (mise au repos du nodule) de plus en plus contesté.

4. En cas de gros kyste, ponctions itératives ou chirurgie. Abstention si le kyste est petit.

CANCER THYROÏDIEN

Le type histologique détermine le traitement et le pronostic.

1. Cancers différenciés, hormono-dépendants (stimulés par la TSH), de bon pronostic (plus de 80 % de survie à 10 ans) :

a) folliculaire ou vésiculaire (extension lymphatique et métastatique, os, poumons) ;

b) papillaire (extension lymphatique, métastases plus rares) ;

c) formes intermédiaires.

Cancers anaplasiques, indifférenciés, mortels à près de 100 % en quelques mois.

Cancer médullaire : voir p. 925.

Diagnostic

1. Nodule cervical parfois suspect d'emblée : gros nodule de plus de 40 mm, non kystique, isolé ou d'évolution rapide chez un sujet jeune, compression trachéale ou récurrentielle (dysphonie), avec adénopathies, ou après irradiation cervicale.

2. Parfois métastases pulmonaires ou osseuses révélatrices.

3. Rarement bouffées vasomotrices et diarrhée motrice (cancer médullaire).

4. Le plus souvent, nodule thyroïdien (s'élevant à la déglutition) isolé, banal en apparence, voire découvert à l'échographie.

Explorations

1. Échographie : nodule plein ou hétérogène, cytoponction le plus souvent décisive. Scintigraphie non systématique. En principe, le cancer se présente comme un nodule froid. Finalement, le diagnostic est histologique, l'indication opératoire étant portée soit d'emblée devant un nodule suspect, soit ultérieurement devant un nodule évolutif ou mal supporté.

2. En cas de métastase révélatrice, le marquage des cellules par l'anticorps antithyroglobuline (immunocytochimie) indique son origine thyroïdienne.

3. Le dosage de la thyroglobuline plasmatique fait partie du bilan pré-opératoire, car elle sera un élément de surveillance, mais son élévation n'est pas synonyme de cancer.

Traitement

1. Cancer vésiculaire ou papillaire : thyroïdectomie totale avec curage à la demande (non systématique), puis irradiation par iode 131 pour détruire les résidus, puis hormone thyroïdienne définitive à dose freinatrice. On essaye d'obtenir l'athyréose (scintigraphie « blanche », thyroglobuline basse), ce qui peut nécessiter plusieurs doses d'iode 131. Dosage annuel de thyroglobuline de préférence sous TSH exogène (thyrotropine) ou endogène (nécessitant l'interruption de la L-T4 pendant un mois). Son élévation chez un patient en athyréose suggère une métastase. La TSH doit être basse, grâce à une dose légèrement excessive de L-T4 :

a) dans les formes apparemment guéries (scintigraphie blanche), maintenir la TSH entre 0,1 et 2 mU/l car les risques liés au cancer sont très faibles. Le test à la thyrotropine n'est pas nécessaire tous les ans ;

b) dans les cas non guéris au contraire (résidus ou métastases), freination maximale de la TSH < 0,1 mU/l. Si possible exérèse du tissu tumoral, sinon doses d'iode 131, parfois itératives.

2. En cas de microcancer papillaire unique, le traitement par iode 131 n'est pas systématique.

3. Cancer anaplasique : chirurgie souvent impossible, radiothérapie et chimiothérapie décevantes.

CANCER MÉDULLAIRE DE LA THYROÏDE

Syn : cancer à stroma amyloïde. Rare (2 à 3 % des cancers thyroïdiens). Développé à partir des cellules parafolliculaires. Sporadique (2/3 des cas), ou familial (1/3 des cas), souvent dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2. Association dans les formes familiales à une mutation du proto-oncogène Ret dont l'identification permet de poser le diagnostic avant le stade de cancer, notamment chez les collatéraux d'un cas index. Sécrète de la thyrocalcitonine (marqueur biologique précoce, voir p. 1786) et de l'ACE. Survie à 5 ans de 50 %.

Diagnostic

Deux éventualités possibles :

1. Cas index ou forme sporadique : découverte histologique du cancer médullaire lors de la chirurgie d'un nodule thyroïdien ferme, uni- ou bilatéral, parfois associé à des bouffées vasomotrices et une diarrhée motrice. Calcifications intra-tumorales évocatrices. Extension ganglionnaire loco-régionale. Métastases osseuses et pulmonaires possibles.

2. Découverte de la mutation du proto-oncogène Ret chez un sujet apparemment sain, apparenté au cas index. En effet, l'enquête familiale systématique comporte ce test génétique et, dès lors, la mutation du gène impose aujourd'hui la thyroïdectomie, plus ou moins précoce selon le type de la mutation. Ainsi certains sujets sont opérés avant l'apparition du cancer et des stades pré-néoplasiques ont été identifiés.

Explorations

1. Thyrocalcitonine plasmatique basale supérieure à 100 ng/ml : diagnostic certain. Si taux basal inférieur à 25 ng/ml et taux stimulé par pentagastrine inférieur à 100 ng/ml : élévation probablement non spécifique et surveillance.

2. Surtout dépistage par test génétique : mise en évidence de la mutation Ret si celle-ci est identifiée chez le propositus. La mutation suffit pour la décision thérapeutique, même si la thyrocalcitonine est (encore) normale.

3. Recherche systématique d'un phéochromocytome uni ou bilatéral (association fréquente).

Traitement

Thyroïdectomie totale *avec curage ganglionnaire systématique* par un chirurgien entraîné, référent dans cette pathologie.

HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE

Terme ayant remplacé celui de maladie de Recklinghausen ou d'ostéose parathyroïdienne, qui traduisait la présentation osseuse historique de cette maladie. Cause habituelle : adénome. Parfois, plusieurs adénomes, rarement hyperplasie ou cancer. Penser à l'association possible avec d'autres tumeurs endocrines (néoplasies endocriniennes multiples de type 1 ou 2).

Diagnostic

1. Un cas sur deux : hypercalcémie latente de découverte fortuite.
2. Asthénie, polyuro-polydipsie, tendance dépressive.
3. Lithiase rénale, récidivante, néphrocalcinose.
4. Rarement, douleurs osseuses, fractures pathologiques, crises de pseudo-goutte par chondrocalcinose.

Explorations

1. L'association d'une calcémie élevée ($> 2,7$ mmol/l, rarement $> 3,7$ mmol/l), signe constant mais non spécifique (voir Hypercalcémies, p. 889), et d'une phosphorémie basse est évocatrice du diagnostic.

2. Élévation de la parathormone plasmatique (PTH 1-84) ce qui exclut les hypercalcémies des cancers sécrétant la PTHrp (*PTH related peptide*) que l'hypercalcémie peut révéler.

3. Hypercalciurie, au moins calciurie non abaissée, ce qui exclut les hypercalcémies hypocalciuriques familiales par mutation activatrice du récepteur au calcium.

4. Autres examens, souvent inutiles : augmentation de l'AMP cyclique urinaire, baisse de la réabsorption tubulaire du phosphore, augmentation du calcium ionisé, acidose hyperchlorémique, test de surcharge calcique, qui diminue le taux de PTH 1-84 en l'absence d'hyperparathyroïdie primaire.

5. Visualisation préopératoire de l'adénome : échographie cervicale, scintigraphie au MIBI (mais onéreuse).

Principales complications

1. Raréfaction osseuse (absorptiométrie), parfois géodes sur les os longs, chondrocalcinose.

2. Insuffisance rénale (calcémie moins haute, phosphorémie moins basse). Opérer avant ce stade.

3. Hypercalcémie aiguë : troubles psychiques sévères, coma, déshydratation, troubles du rythme (raccourcissement de QT), vomissements.

Traitement

1. Exérèse de l'adénome. Nécessité d'un chirurgien entraîné et d'un examen histologique extemporané : adénome petit, parfois ectopique (médiastin). Chute de la calcémie en quelques heures à quelques jours. Rarement hypocalcémie prolongée par appel calcique osseux (*hungry bone disease*). Récidive possible. Parfois exérèse sous anesthésie locale (adénome repéré, mauvais état général).

2. En cas d'hyperplasie, exérèse de plusieurs glandes.

3. Hypercalcémie aiguë ou sévère : diphosphonates et réhydratation préopératoires. Ne pas trop différer l'intervention.

4. Abstention et surveillance en cas d'hypercalcémie modérée asymptomatique chez un sujet âgé (controversé).

5. Hypercalcémie des cancers parathyroïdiens non guéris chirurgicalement : on a proposé le cinacalcet, calcimimétique qui leurre le récepteur du calcium et entraîne une baisse de la PTH et de la calcémie.

HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE

Hyperplasie, voire adénome parathyroïdien secondaire à une hypocalcémie chronique (notamment chez l'insuffisant rénal). À l'origine de troubles osseux (ostéodystrophie rénale), nécessitant parfois une parathyroïdectomie, mais plus habituellement, des dérivés de la vitamine D (1-OH-D3 ou 1,25-OH-D3) pour relever la calcémie. Plus récemment, on a proposé, chez les patients insuffisants rénaux maintenus normocalcémiques par leur hyperparathyroïdie, le cinacalcet, calcimimétique qui diminue la sécrétion de PTH et ses conséquences osseuses, mais il faut réduire la dose si la calcémie baisse, et utiliser les dérivés de la vitamine D.

TÉTANIE

Syndrome d'hyperexcitabilité neuromusculaire. Causes : a) hypocalcémie (hyperparathyroïdie, malabsorption intestinale, transfusions massives de sang citraté) ; b) alcalose (hyperventilation, accouchement, hyperaldostérionisme) ; c) tétanie neurogène normocalcémique (spasmodophilie), fréquente (entité discutée).

Diagnostic

1. Clinique : crise de contracture des doigts en « main d'accoucheur » avec angoisse, hyperpnée, malaise. Perte de connaissance rare mais possible, précédée de fourmillements des doigts et de la bouche.

2. Signe de Chvostek, habituel, mais non obligatoire entre les crises, non spécifique sauf lorsqu'il est très net. Signe de Trousseau (tétanie de la main après pose d'un brassard à pression artérielle).

Explorations

1. Électromyogramme : multiplets typiques. Le plus souvent inutile.

2. Bilan phosphocalcique : indispensable pour le diagnostic d'hypoparathyroïdie (voir ci-dessous), normal dans la tétanie neurogène.

Traitement

1. Celui de l'hypocalcémie éventuelle.
2. Formes normocalcémiques : rassurer, apprendre au malade à fermer la bouche pendant les crises et à éviter l'hyperpnée.
3. Neurosédatifs, sans abus. Effet sédatif du calcium intraveineux ou per os, du magnésium. Éviter les dérivés de la vitamine D en cures prolongées (risque d'hypercalcémie), sauf après grossesse, lactation, corticothérapie.

HYPOPARATHYROÏDIE

Le plus souvent due à la dévascularisation accidentelle des glandes parathyroïdes au cours d'une thyroïdectomie. Rarement primitive.

Diagnostic

Évoqué devant une tétanie, ou des troubles oculaires (cataracte).

Explorations

1. Hypocalcémie franche de moins de 70 mg/l (1,75 mmol/l) non expliquée par une hypoprotidémie ou une insuffisance rénale.
2. Hyperphosphorémie supérieure à 40 mg/l.
3. Hypocalciurie, hypophosphaturie, abaissement de la parathormone plasmatique.
4. Calcification des noyaux gris centraux (syndrome de Fahr).

Traitement

Calcium, et surtout dérivés de la vitamine D : 25-OH-D3 (50-200 µg/j), 1-OH-D3 (1-3 µg/j), 1,25-OH-D3 (0,25-1 µg/j) pour supprimer les signes cliniques et maintenir la calcémie entre 80 et 90 mg/l, pas plus, la calciurie restant inférieure à 5 mg/kg/j. En effet, une hypercalcémie par surdosage peut apparaître après des années de normocalcémie.

PSEUDO-HYPOPARATHYROÏDIE

Syn : syndrome d'Albright, ostéodystrophie héréditaire. Maladie rare, liée à un trouble de la réceptivité rénale et osseuse à la parathormone.

Diagnostic

État dysmorphique : faciès arrondi, brièveté des 4^e métacarpiens, petite taille, débilité mentale et obésité. Tétanie.

Explorations

1. Mêmes signes biologiques que l'hypoparathyroïdie.
2. Mais parathormone élevée, éliminant l'hypoparathyroïdie.
3. Test génétique permettant de classer la mutation en plusieurs sous-groupes ± symptomatiques : mutation du gène codant pour la sous-unité alpha de la protéine Gs (*GNAS1*) à transmission autosomique dominante, autres mutations dans les régions régulatrices de *GNAS1*.

Traitement

Les dérivés de la vitamine D sont efficaces pour relever la calcémie.

MALADIE D'ADDISON

Syn : insuffisance surrénalienne lente primaire. Causes : destruction des deux surrénales d'origine tuberculeuse ou, plus souvent aujourd'hui, rétraction corticale d'origine auto-immune. Rarement, destruction surrénalienne par hématomas ou tumeurs bilatérales.

Diagnostic

1. Pigmentation diffuse, prédominant aux parties découvertes, mais aussi plis de flexion, mamelons, taches ardoisées muqueuses.

2. Asthénie progressive, vespérale d'abord puis permanente, intense. Amaigrissement. Anorexie, envie de sel, adipsie, hypotension. Rarement contractures des membres inférieurs.

Explorations

1. Abaissement du cortisol plasmatique le matin (< 80 ng/ml), ne se relevant pas ou peu après injection de Synacthène.

2. Élévation de l'ACTH plasmatique.

3. Abaissement du cortisol libre urinaire.

4. Tendance à l'hypoglycémie, hyponatrémie, hyperkaliémie ; natriurèse élevée, activité rénine élevée, aldostérone basse.

5. Enquête étiologique : anticorps anti-enzymes surrénaliens, en particulier anti-21 hydroxylase (cause auto-immune, la plus fréquente), notion de tuberculose ancienne, calcifications surrénaliennes au scanner, rarement tumeurs bilatérales détruisant les surrénales.

Voir Exploration de la corticosurrénale (fonction glucocorticoïde), p. 1696.

Complication

Insuffisance surrénale aiguë (ci-dessous).

Traitement

1. Définitif, substitutif, associant :

a) le glucocorticoïde physiologique : hydrocortisone per os, 15 à 40 mg/j (habituellement 20 mg le matin, 10 mg à midi) ;

b) un minéralocorticoïde (surtout en cas d'hypotension et de perte de sel, même si l'hydrocortisone a un effet minéralocorticoïde) : fludrocortisone 50 à 100 µg/j (délivrée seulement par les pharmacies des hôpitaux) ;

c) un régime bien salé, expliqué au patient qui croit souvent devoir prendre « un régime sans sel avec la cortisone » ;

d) l'éducation du malade : traitement quotidien (oubli des comprimés mal toléré) à vie, carte dans le portefeuille, augmentation des doses lors des stress ;

e) un traitement antituberculeux éventuel.

2. Ce traitement a transformé la maladie jadis mortelle à 100 %. Les patients atteints d'une maladie d'Addison mènent aujourd'hui une vie normale au prix d'un traitement quotidien peu contraignant. La surveillance du traitement est avant tout clinique : ni surdosage (signes de Cushing), ni sous-dosage (pigmentation, hypotension, amaigrissement), ionogramme normal. Surveillance hormonale inutile et trompeuse : le cortisol plasmatique reste bas et l'ACTH élevé à 8 heures avant la prise des comprimés chez les patients bien traités, le cortisol libre urinaire

n'est pas non plus un bon critère de surveillance. Le dosage d'ACTH à 14 heures est en cours d'évaluation.

INSUFFISANCE SURRÉNALE POST-CORTICOTHÉRAPIE

Habituelle si la corticothérapie a été longue (> 6 mois) et à doses fortes (> 20 mg/j de prednisone). Il s'ensuit un déficit en ACTH, qui peut persister après l'arrêt du traitement.

Traitement

1. Diminuer la dose de prednisone (ou équivalent) progressivement.
2. Si le traitement a duré plus de 2 ans, relayer par 10 à 20 mg d'hydrocortisone dès que la dose de prednisone est inférieure à 7,5 mg/j (à cette dose, l'hydrocortisone est substitutive, et a peu d'effet sur la maladie pour laquelle la prednisone est prescrite).
3. Le dosage du cortisol à 8 heures est inutile à ce moment, mais est décisif si la prednisone peut être totalement arrêtée. Il sera renouvelé (à 8 heures, avant la prise des comprimés d'hydrocortisone) tous les 3 à 6 mois, et dès lors :
 - a) arrêt de l'hydrocortisone si le cortisol est supérieur à 130 ng/ml ;
 - b) poursuite du traitement s'il est inférieur à 30 ng/ml ;
 - c) entre ces deux valeurs, le test au Synacthène est utile : si la sécrétion d'ACTH s'est réparée, le cortisol s'élève à plus de 200 ng/ml après Synacthène.

Attention ! Aucun traitement ne peut influencer la reprise de cette sécrétion.

INSUFFISANCE SURRÉNALE AIGÜE

Soit décompensation d'une maladie d'Addison, soit majoration d'un déficit en ACTH. Favorisée par un stress (infection, traumatisme, intervention chirurgicale), un arrêt du traitement. Rapidement mortelle en l'absence d'un traitement d'urgence.

Diagnostic

1. Facile si l'insuffisance surrénale est connue : maladie d'Addison ou insuffisance hypophysaire, ou corticothérapie prolongée trop vite interrompue.
2. Difficile si révélatrice : la pigmentation (maladie d'Addison) ou la dépigmentation (insuffisance hypophysaire) peuvent manquer, effondrement de l'état général, asthénie extrême, troubles psychiques (confusion, délire), troubles digestifs (diarrhée, vomissements, douleurs abdominales), déshydratation, collapsus puis coma.

Explorations

1. Ionogramme : hyponatrémie, hyperkaliémie, hypoglycémie, hyperazotémie, natriurèse massive.
2. Prélever du sang avant le traitement pour dosage du cortisol (résultat ultérieur).

Traitement d'urgence

1. Curatif : craindre plutôt l'insuffisance du traitement que le surdosage (risque d'œdème pulmonaire).

a) Hormonothérapie massive : hémisuccinate d'hydrocortisone IV 100 mg d'emblée. Simultanément commencer la voie IM (résorption plus lente) : hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg toutes les 6-8 heures (ou bien 10-15 mg/h IV en continu). Acétate de désoxycorticostérone 5 à 10 mg IM le 1^{er} jour.

b) Perfusion : 2 litres dans les 4 premières heures (sérum physiologique, sérum glucosé additionné de 8 g de NaCl/l).

c) Traitement anti-infectieux (si infection déclenchante).

L'amélioration rapide permet de diminuer la dose d'hormone et reprendre la voie orale en quelques jours.

2. Préventif (intervention) : hémisuccinate d'hydrocortisone IM 100 mg 1 heure avant l'anesthésie, à renouveler 2 ou 3 fois (ou 10 mg/h IV en continu) pendant la journée et le lendemain.

TUMEURS SURRÉNALIENNES

Tumeurs corticosurréaliennes bénignes ou malignes, ou médullosurréaliennes, elles sont découvertes à l'occasion de signes endocriniens ou tumoraux, ou bien latentes (incidentalomes) à l'occasion d'une échographie, tomodensitométrie ou IRM.

Diagnostic

1. Signes d'hypersécrétion : syndrome de Cushing, syndrome de Conn, hirsutisme, crises adrénargiques, exceptionnellement gynécostastie.

2. Insuffisance surrénale, exceptionnelle, par tumeurs destructrices bilatérales (métastases).

3. Douleurs abominables, hématome rétro-péritonéal.

4. Très souvent aucun signe : incidentalome.

Explorations

1. Tumeur corticosurrénalienne sécrétante : selon le type, élévation du cortisol sanguin et urinaire, de l'aldostérone, des androgènes, voire des œstrogènes, non freinable par dexaméthasone.

2. Phéochromocytome : élévation des métanéphrines urinaires.

3. Tumeurs non sécrétantes : tous les dosages sont normaux.

4. Visualisation : échographie, tomodensitométrie ou IRM, scintigraphie au MIBG (phéochromocytome) ou au iodocholestérol (qui marque les tumeurs corticosurréaliennes sécrétantes).

Traitement

Exérèse chirurgicale. En cas de corticosurrénalome, mitotane, chimiothérapie (décevante). Abstention en cas de tumeur petite (< 4 cm, discret) non sécrétante et stable.

SYNDROME DE CUSHING

Syn : hypercortisolisme non freinable. Prédominance féminine (9/10). Causes : dans 8 fois sur 10, hypersécrétion d'ACTH hypophysaire par un micro-adenome entraînant une hyperplasie bilatérale des surrénales (maladie de Cushing). Plus rarement : tumeur surrénalienne bénigne (adenome) ou maligne (corticosurrénalome), sécrétion d'ACTH par un cancer bronchique, thymique ou pancréatique (syndrome paranéoplasique).

Diagnostic

1. Modifications morphologiques acquises : obésité facio-tronculaire, visage rouge, peau fragile, ecchymoses, vergetures rouges sur l'abdomen, les flancs, les seins, amyotrophie, membres grêles.

2. Hirsutisme discret ou virilisation (corticosurrénalome).

3. Parfois, hypertension artérielle, ostéoporose (rachis), troubles génitaux (aménorrhée), troubles psychiques (tendance maniacodépressive).

4. Chez l'enfant, arrêt de croissance.

Explorations

1. Diabète franc ou hyperglycémie provoquée per os anormale.

2. Rythme du cortisol aboli : le cortisol plasmatique reste élevé le soir et la nuit.

3. Élévation du cortisol libre urinaire.

4. Absence de freinage du cortisol sanguin et urinaire après dexaméthasone 2 mg/j pendant 2 à 5 jours.

5. Selon la cause :

a) maladie de Cushing : ACTH normal ou élevé, forte réponse à la métyrapone, freinage du cortisol par 8 mg de dexaméthasone, évolution cyclique possible ;

b) tumeurs de la surrénale : ACTH bas, aucune réponse aux tests dynamiques, visualisation par échographie et tomomodensitométrie ;

c) syndrome paranéoplasique : pigmentation, ACTH élevé, recherche du cancer responsable (bronches, pancréas...).

Traitement

1. Maladie de Cushing : adénomectomie hypophysaire, radiothérapie hypophysaire, anticortisolique de synthèse (mitotane, mais aussi kétoconazole), voire surrénalectomie bilatérale en cas de récurrence, et traitement supplétif.

2. Tumeur surrénalienne : chirurgie. Mitotane en cas de corticosurrénalome.

SYNDROME DE CONN

Syn : hyperaldostérionisme primaire. Causes : adénome d'une surrénale, ou hyperplasie des deux couches glomérulées.

Diagnostic

1. Hypertension artérielle avec hypokaliémie, plus ou moins bien tolérées.

2. Rarement, mais évocatrices : crises de faiblesse des membres inférieurs (hypokaliémie), tétanie (alcalose), polyurie.

Attention ! Une hypertension artérielle avec hypokaliémie peut être due à une forte consommation de réglisse (antésite, pastis sans alcool) ou à un traitement diurétique chez un hypertendu.

Explorations

1. L'association des signes ci-dessous est évocatrice :

a) hypokaliémie inférieure à 3,5 mmol/l et kaliurèse supérieure à 5 mmol/kg/24 h ;

- b) natrémie normale, alcalose métabolique ;
- c) aldostérone plasmatique élevée et rénine abaissée.

Mais les formes incomplètes ou frustes sont fréquentes.

Attention ! Ces examens ne sont exploitables que pratiqués en régime normosodé.

2. Tomodensitométrie et scintigraphie au iodocholestérol sous freinage par dexaméthasone (identification d'un adénome).

3. En cas d'hyperplasie sans adénome : freinage relatif de l'aldostérone après surcharge sodée (surveillance de la tension artérielle) et sous captopril. Un cathétérisme des veines surrénaliennes avec dosages du rapport aldostérone/cortisol est l'examen de référence pour affirmer la latéralité de l'hypersecrétion d'aldostérone.

Traitement

1. Tumeur : chirurgie efficace, le plus souvent par vidéo-endoscopie.

2. Hyperplasie : spironolactone au long cours, mais moins efficace et effets anti-androgène limitant l'emploi chez l'homme.

SYNDROME DE BARTTER

Affection rare, entité discutée. Comporte un hyperaldostéronisme (sans hypertension artérielle, avec hypokaliémie), secondaire à une hypersecrétion non tumorale de rénine. Serait dû à une insensibilité vasculaire aux effets vasopresseurs de l'angiotensine, nécessitant une sécrétion accrue de rénine pour maintenir la tension artérielle.

HYPERPLASIE SURRÉNALIENNE CONGÉNITALE

Déficit enzymatique surrénalien familial (transmission autosomique récessive) entravant la synthèse du cortisol. Le moins rare est le déficit en 21-hydroxylase. Très rarement, déficit en 11-hydroxylase, en 3-hydroxystéroïde déshydrogénase. Le déficit en cortisol entraîne une hypersecrétion d'ACTH et une hyperplasie des surrénales accompagnée d'une synthèse hormonale anormale, suivant le niveau du déficit enzymatique, le plus souvent une hyperandrogénie.

Diagnostic

1. Évoqué dès la naissance chez la fille par une virilisation : hypertrophie du clitoris, ambiguïté sexuelle. Risque d'erreur de sexe dans les cas majeurs avec organe érectile simulant un pénis.

2. Chez le garçon, pseudo-puberté précoce avec virilisation et avance staturale pendant les premières années de la vie, mais sans augmentation de volume des testicules (ce qui élimine une puberté vraie).

3. Dans les deux sexes, risque de perte de sel, dès les premières semaines de vie : déshydratation majeure, très grave.

4. Fréquence des formes frustes à révélation tardive chez la fille par un hirsutisme.

5. Très rarement, hypertension artérielle (bloc en 11-hydroxylase).

6. Diagnostic anténatal possible (couples concernés par un antécédent d'enfant atteint d'une forme précoce).

Explorations

- 1. Augmentation des androgènes (testostérone, androstènedione).
- 2. Cortisol normal ou bas.

3. Surtout élévation des précurseurs du cortisol très majorée par le Synacthène : 17-OH-progesterone et prégnanetriol (déficit en 21) ou composé S (déficit en 11).

4. Âge osseux en avance, du fait de l'hyperandrogénie.

5. Dépistage de l'hétérozygotie chez le conjoint d'un sujet atteint : dosage du 21-désoxycorticostérone après Synacthène (voir p. 1696).

6. Mutations du gène codant pour la 21-hydroxylase pour le diagnostic prénatal.

Traitement

1. Freinage définitif de l'hyperandrogénie et substitution du déficit cortisolique par une dose minimale de glucocorticoïdes qui permet une normalisation des androgènes sans signes de surdosage (arrêt de croissance, vergetures). On peut utiliser l'hydrocortisone, la dexaméthasone ou la prednisone.

2. Intervention sur les organes génitaux en cas de virilisation excessive chez une fille.

3. Perte de sel (spontanée ou lors d'un stress chirurgical) : perfusion salée, traitement minéralocorticoïde.

4. Formes à révélation tardive : le traitement de l'hirsutisme (voir ci-dessous) est parfois suffisant. Le traitement par hydrocortisone peut aussi être prescrit en cas de trouble de l'ovulation pour obtenir une grossesse dans le but de freiner la production d'androgènes et améliorer la fonction cyclique.

5. Grossesse : traitement *in utero* précoce (dexaméthasone, 20-25 µg/kg/jour en trois prises), afin d'éviter la virilisation des fœtus féminins. Recherche des mutations sur prélèvements fœtaux et détermination du sexe fœtal dès la 14^e semaine guidant l'attitude ultérieure :

a) poursuite de la grossesse en cas de fœtus hétérozygote ;

b) maintien de la dexaméthasone si fœtus féminin atteint ;

c) interruption éventuelle en cas d'homozygotie fœtale selon le choix des parents et après avis d'un comité multidisciplinaire (voir Interruption médicale de la grossesse, p. 221).

PHÉOCHROMOCYTOME

Syn : paragangliome. Tumeur des cellules chromaffines de la médullosurrénale, bénigne 9 fois sur 10, sécrétant des catécholamines. Possibilité de tumeurs multiples (voir Néoplasies endocriniennes multiples, p. 939), ou en situation ectopique.

Diagnostic

1. Hypertension artérielle paroxystique avec malaise, pâleur, tachycardie, sueurs et céphalées.

2. Hypertension artérielle permanente, en fait plus fréquente.

3. Parfois révélé par une hyperglycémie, un collapsus brutal (notamment au cours d'une intervention), une réponse paradoxale d'une hypertension artérielle aux bêtabloquants.

4. Parfois, grosse tumeur palpable, ou tumeur asymptomatique de taille variable, trouvée par tomodensitométrie (incidentalome).

Explorations

1. Tendance à l'hyperglycémie.
2. Élévation des métanéphrines urinaires (l'acide vanylmandélique et les catécholamines sont peu sensibles) et plasmatiques (prélèvements multiples).
3. Tests dynamiques (régitine, propranolol, glucagon, sulpiride) : abandonnés.
4. Imagerie : scintigraphie à la méta-iodobenzylguanidine (MIBG), tomodensitométrie, échographie. Hypersignal en T2 sur l'IRM. Artériographie dangereuse.

Voir Explorations fonctionnelles de la médullosurrénale, p. 1699.

Traitement

Exérèse chirurgicale, souvent par cœliochirurgie si tumeur de moins de 9-10 cm, nécessitant une équipe entraînée (risque de collapsus peropératoire, moindre si la volémie a été rétablie avant l'intervention). Préparation par alphabloquants, inhibiteurs calciques, ou alpha- et bêtabloquants.

IMPUBÉRISME

Absence de développement des caractères sexuels secondaires. Étant donné les variations physiologiques de l'âge pubertaire, on ne parle d'impubérisme qu'après 16 ans chez le garçon et 15 ans chez la fille.

Diagnostic

La difficulté à l'âge pubertaire est de distinguer l'hypogonadisme (p. 937) du retard pubertaire simple.

En faveur d'un retard simple, on retient : la notion familiale, une ébauche pubertaire (augmentation des testicules chez le garçon, ébauche mammaire chez la fille), l'âge osseux au-dessus de 12 ans (fille) ou 13 ans (garçon), la réponse de la LH au LH-RH, la réponse de la testostérone à hCG chez le garçon.

En fait, seule l'évolution est formelle. Éviter de traiter les filles avant 14 ans et les garçons avant 15 ans.

PUBERTÉ PRÉCOCE

Syn : précocité sexuelle. Survenant avant 8 ans chez la fille, 10 ans chez le garçon.

Il convient de distinguer :

- a) la puberté précoce vraie (dépendant d'une stimulation hypothalamo-hypophysaire) ;
- b) la pseudo-puberté précoce (tumeur ovarienne chez la fille, tumeur testiculaire ou hyperplasie surrénale congénitale chez le garçon) ;
- c) la puberté précoce hétérosexuelle (le plus souvent, virilisation d'une fille par hyperplasie surrénale congénitale, ou une tumeur virilisante).

PUBERTÉ PRÉCOCE VRAIE

D'origine centrale, par mise en jeu précoce des gonadotrophines. Causes : souvent une lésion hypothalamique chez le garçon (pinéalome, hamartome, ... ; IRM indispensable) ; plus souvent idiopathique chez la fille.

Diagnostic

1. Avance de la taille et de l'âge osseux.
2. Développement des caractères sexuels secondaires (chez la fille, seins, menstruations ; chez le garçon, développement des testicules et de la verge ; pilosité pubienne dans les deux sexes).
3. Risque de petite taille à l'âge adulte malgré l'avance à l'adolescence, par soudure précoce des cartilages, difficultés psychologiques et éducatives.

Explorations

1. Dans les deux sexes, LH élevée par rapport à l'âge et réponse nette à LH-RH.
2. Chez le garçon, testostérone élevée.
3. Chez la fille, augmentation du volume ovarien, de la hauteur utérine et apparition de la ligne cavitairé sur échographie, œstradiol peu fiable.
4. IRM cérébrale indispensable.

Traitement

Étiologique si possible, sinon analogues retardés de la LH-RH qui bloquent au long cours la sécrétion de LH après une phase courte de stimulation. Le traitement peut durer quelques mois ou années, selon l'âge et la taille.

GYNÉCOMASTIE

Hyperplasie du tissu mammaire chez l'homme :

- a) causes médicamenteuses fréquentes : spironolactone, cimétidine, digitaline, isoniazide, neuroleptiques, œstrogènes et même testostérone, gonadotrophines ;
- b) maladies endocriniennes : tumeurs testiculaires malignes ou bénignes (surtout leydigome), surrénaliennes, hypogonadisme, hyperthyroïdie, adénomes hypophysaires ;
- c) causes diverses : cirrhose, insuffisance rénale (hémodialyse), syndrome paranéoplasique (cancer bronchique).

Diagnostic

1. À la naissance et à la puberté : physiologique et transitoire. Parfois asymétrique, voire unilatérale. Si elle est modérée, pas d'explorations ni de traitement à ces âges.
2. Évoquer une tumeur mammaire en cas de gynécomastie unilatérale surtout si elle est excentrée (intervention en cas de doute).

Explorations

1. Testostérone et œstradiol (rapport E2/T élevé dans les leydigomes).
2. Prolactine, même en l'absence de galactorrhée, et hCG (élevé dans certaines tumeurs testiculaires et les chorio-épithéliomes extra-testiculaires).
3. LH et FSH (recherche d'hypogonadisme).
4. Échographie testiculaire indispensable (leydigome souvent petit) lorsque la cause n'est pas évidente.

Traitement

Étiologique si possible. Traitement symptomatique : gel de dihydrotestostérone pendant 2 à 3 mois, voire chirurgie (exérèse du tissu mammaire).

GALACTORRHÉE

Souvent, mais non toujours, liée à une hyperprolactinémie (hypersensibilité à la prolactine ?).

Diagnostic

1. Écoulement de sécrétion lactée par les mamelons, spontanée ou provoquée par la pression des seins, parfois associée à une aménorrhée.

2. En dehors du post-partum, elle doit faire rechercher :

a) un médicament qui élève la prolactine : neuroleptiques (surtout sulpiride), antidépresseurs, métoclopramide, contraceptifs oraux, alpha-méthyl dopa, cimétidine, morphiniques ;

b) un adénome à prolactine (voir p. 912) avec prolactinémie de plus de 100 ng/ml et image tumorale sur l'IRM. Mais aucun critère n'élimine formellement un micro-adénome devant une hyperprolactinémie modérée (30-100 ng/ml).

Traitement

Étiologique si possible. Traitement symptomatique : bromocriptine.

HYPOGONADISME**I. HYPOGONADISME MASCULIN**

Syn : insuffisance androgénique.

1. Testiculaire : syndrome de Klinefelter (voir p. 971), séquelle d'orchite, cryptorchidie, anorchidie, torsion testiculaire, maladie de Steinert (voir p. 1209), andropause (inconstante, âge variable après 60 ans).

2. Hypophysaire : tumeurs hypophysaires, déficit gonadotrope isolé (syndrome de Kallmann-De Morsier avec anosmie associée), autres syndromes génétiques rares.

Diagnostic

1. Facile si la cause est pré-pubertaire : impubérisme évident avec organes génitaux infantiles, voix aiguë, pas de pilosité, grande taille, membres longs. Risque d'ostéoporose précoce.

2. Difficile s'il survient après la puberté : asthénie, impuissance avec perte de la libido.

Examens complémentaires

1. Testostérone plasmatique très basse.

2. Les gonadotrophines indiquent la cause :

a) LH et FSH basses (voire normales) : origine hypothalamo-hypophysaire. IRM indispensable. Le déficit gonadotrope peut être associé à d'autres déficits (voir Insuffisance hypophysaire, p. 914).

b) LH et/ou FSH élevées : origine testiculaire.

Traitement

1. Hormonothérapie androgénique substitutive : testostérone retard (environ 250 mg IM toutes les 3 semaines), testostérone percutanée

voire orale (mais pharmacocinétique variable), dihydrotestostérone percutanée mais l'effet semble insuffisant sur l'os. Surveillance prostatique après 60 ans (voir Androgènes, p. 32).

2. Gonadotrophines (FSH + hCG ou LH) pour induire ou restaurer une fertilité dans les insuffisances hypophysaires (entente préalable de la Sécurité sociale).

II. HYPOGONADISME FÉMININ

Absence ou régression des caractères sexuels secondaires féminins (seins, trophicité des organes génitaux, pilosité). Presque toujours accompagné d'une aménorrhée primaire (voir p. 1355).

HIRSUTISME

Syn : virilisme pileaire. Causes : a) médicamenteuses (androgènes intempestifs, progestatifs, pilules œstroprogestatives, sensibilité individuelle variable) ; b) hypersécrétion androgénique endogène, surrénalienne, ovarienne ; c) localisé au visage dans la porphyrie cutanée tardive.

Diagnostic

1. Pilosité de type masculin chez une femme (visage, tronc). À distinguer de l'hypertrichose (pilosité excessive des membres).

2. Association possible à un virilisme (morphologie androïde, hypertrophie du clitoris, voix basse).

Explorations

Les dosages hormonaux orientent l'étiologie.

1. Syndrome de Cushing (voir p. 931).

2. Tumeur virilisante, ovarienne ou surrénalienne : hirsutisme intense, androgènes très élevés, non freinables par la dexaméthasone. Échographie, tomodensitométrie.

3. Déficit en 21-hydroxylase à révélation tardive : androgènes et 17OH-progesterone élevés, s'effondrant sous dexaméthasone.

4. Ovaires polykystiques (syndrome de Stein-Leventhal, voir p. 1357).

5. Hirsutisme idiopathique est le plus fréquent : post-pubertaire précoce, intensité variable, souvent familial. Androgènes plasmatiques (testostérone, androstènedione) normaux ou peu élevés. Hypersensibilité cutanée aux androgènes.

Traitement

1. Étiologique s'il est possible.

2. Symptomatique : transformé par les anti-androgènes (acétate de cyprotérone) en association avec les œstrogènes.

3. Épilation électrique du visage par un dermatologue.

INSUFFISANCE STATURALE

Syn : nanisme. Ne pas méconnaître une cause curable.

Diagnostic

Doit être apprécié sur une courbe de croissance, et en fonction de la taille familiale, de l'âge osseux, et du développement pubertaire éventuel.

1. Petite taille et dysmorphie : syndrome de Turner, hypothyroïdie, trisomie 21, achondroplasie, mucopolysaccharidoses, syndrome de Cushing, corticothérapie.

2. Petite taille harmonieuse : insuffisance hypophysaire, carences nutritionnelles, malabsorption (maladie cœliaque), toutes les affections viscérales graves, petite taille constitutionnelle, souvent familiale, nanisme à début intra-utérin non dysmorphique.

Explorations

1. En l'absence de cause évidente, rechercher une affection dont le traitement est efficace, et qui peut ne s'exprimer que par le déficit statural :

a) dosage de TSH (hypothyroïdie) ;

b) caryotype chez la fille (syndrome de Turner) ;

c) dosages de GH sous stimulation (propanolol-glucagon ou autres) et IGF-1 (déficit en GH) ;

d) anticorps anti-transglutaminase, voire biopsie duodénale (maladie cœliaque).

2. Un avis spécialisé est toujours nécessaire si le retard est de plus de 2 DS.

Traitement

Étiologique s'il est possible (substitution d'une hypothyroïdie, GH dans les déficits en GH et le syndrome de Turner, régime sans gluten...).

NÉOPLASIES ENDOCRINIENNES MULTIPLES

Association de plusieurs tumeurs endocriniennes sécrétantes, souvent familiales. On distingue :

1. Les NEM de type 1 (syndrome de Wermer) : adénome parathyroïdien, pancréatique (syndrome de Zollinger-Ellison), hypophysaire. Mutations du gène *MEN1* codant pour la protéine ménine.

2. Les NEM de type 2 (syndrome de Sipple) : 2A avec cancer médullaire thyroïdien, phéochromocytomes multiples, hyperparathyroïdie ou 2B, avec les mêmes associations que 2A, et en plus des neuromes muqueux de la bouche ou des conjonctives, un aspect marfanôïde et une évolution très grave. Les tests génétiques caractérisent bien ces différents types (mutations du proto-oncogène *RET*).

GLUCAGONOME

Tumeur rare du pancréas, bénigne ou maligne sécrétant du glucagon.

Diagnostic

Révélee par un diabète, un érythème cutané nécrosant et une stomatite.

Explorations

Le dosage du glucagon permet le diagnostic, précisé par l'imagerie.

Traitement

Exérèse chirurgicale. Si impossible ou insuffisant : chimiothérapie générale ou intra-artérielle (streptozocine), interféron, analogues de somatostatine.

Tsunami

Maladies de la nutrition

par A. Grimaldi, T. Hanh et P. Sérog

DIABÈTE SUCRÉ

Syndrome défini par l'hyperglycémie chronique et son risque de complications. Il regroupe plusieurs types de maladies :

I. DIABÈTE DE TYPE I

(Anciennement appelé diabète insulino-dépendant). Il résulte d'une destruction auto-immune des cellules bêta des îlots de Langerhans par des lymphocytes T qui précède de 5 à 10 ans l'apparition du diabète. Les auto-anticorps anti-GAD, anti-insuline et anti-tyrosine phosphatase, simples marqueurs immunitaires, n'ont pas de rôle pathogène. Le diabète apparaît lorsque 80 % des cellules bêta sont détruites. Les facteurs conduisant à la rupture de tolérance immunitaire sont inconnus : les virus de la rubéole congénitale, des oreillons, le virus Coxsackie B4, des facteurs alimentaires comme les protéines du lait de vache, ou toxiques ont été incriminés sans preuve à ce jour. Reste également inexpliquée l'augmentation de l'incidence de la maladie, à un âge de plus en plus jeune.

Il apparaît avant 20 ans dans la majorité des cas, généralement vers la 12^e année, mais peut se voir tout au long de la vie.

Prédisposition génétique faible. À partir d'un cas index, le risque dans la fratrie est d'environ 5 % et de 30 % chez un jumeau de diabétique monozygote. Pour des parents atteints, le risque pour chaque enfant est de 2 à 3 % si la mère est diabétique, 4 à 5 % si c'est le père. Une dizaine de gènes de prédisposition ont été identifiés, dont la moitié liée au système HLA.

II. DIABÈTE DE TYPE 2

(Anciennement appelé diabète non insulino-dépendant). Il représente 90 % des cas et est responsable de l'épidémie mondiale en cours. Survient après 40 ans et surtout 50 ans. Il résulte d'une insulino-résistance induite par trois facteurs : la sédentarité, l'obésité, le vieillissement. Cette phase d'insulino-résistance progressive est caractérisée par une hyper-insulinémie progressive, précédant de 20 ans le diabète, une obésité associée à une hyperlipémie avec hypertriglycéridémie et hypo-HDLcholestérolémie, une hypertension artérielle, et parfois à une micro-albuminurie. Le syndrome d'insulino-résistance comporte un risque athérogène important. Lorsque pour des raisons génétiques, les cellules B du pancréas ne sont plus capables de s'adapter à l'augmentation des besoins induits par l'insulino-résistance, apparaît une insulinopénie relative puis absolue. La glycémie s'élève alors progressivement en raison de l'augmentation de la production hépatique de glucose et d'une diminution relative de sa capture musculaire.

III. DIABÈTES SECONDAIRES

Résultent d'une cause, acquise ou génétique, identifiée. On distingue :

a) les *diabètes secondaires pancréatiques* : pancréatectomie totale, cancer du pancréas, pancréatite chronique calcifiante éthylique, diabètes tropicaux, hémochromatose, mucoviscidose, pancréatites exocrines auto-immunes ;

b) les *diabètes secondaires endocriniens* : acromégalie, hypercorticisme, glucagonome, somatostatine, hyperthyroïdie, phéochromocytome, hyperaldostérionisme ;

c) les *diabètes secondaires iatrogènes* : corticoïdes, bêta-2-stimulants (salbutamol), diurétiques thiazidiques, œstrogènes de synthèse, progestatifs dérivés des norstéroïdes, pentamidine, diazoxide, neuroleptiques de deuxième génération favorisant la constitution d'une obésité androïde, antirétroviraux, en particulier les

antiprotéases dans le traitement du SIDA, provoquant une lipodystrophie et les immunosuppresseurs, les anticalcineurines (ciclosporine et tacrolimus) diminuant la synthèse et la sécrétion d'insuline ;

d) les *diabètes secondaires avec insulino-résistance* par déficit en récepteurs (type A), par anticorps anti-récepteurs (type B), ou par défaut post-liaison aux récepteurs (type C) en particulier diabète lipo-atrophique, génétique ou acquis, ou associé à l'acanthosis nigricans (syndrome de Kahn) ;

e) les *insulinopathies*, liées à des mutations de la structure de l'insuline (nombreux variants connus) ;

f) le diabète *MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)* par mutations affectant la régulation de la production d'insuline, dont il existe six variantes selon le gène muté. La forme la plus fréquente en France est le MODY-2 par mutation de la glucokinase ;

g) le *diabète mitochondrial*, d'hérédité maternelle, souvent responsable d'une surdité ;

h) le diabète associé à des *maladies neuromusculaires* ou *dégénératives* : chorée de Huntington, ataxie de Friedreich, maladie de Steinert, maladie de Refsum, syndrome de Laurence-Moon et de Bardet-Biedl ;

i) les hépatopathies cirrhotiques, insuffisance rénale sévère.

Diagnostic

Évoqué devant :

1. Une obésité de topographie abdominale (périmètre abdominal supérieur à 102 cm chez l'homme, 88 cm chez la femme).

2. Des signes patents : polyurie, polydipsie, polyphagie, amaigrissement.

3. Une complication infectieuse (staphylococcie, mycoses récurrentes) ou dégénérative (accident vasculaire, neuropathie, pied diabétique). Il s'agit alors souvent d'un diabète de type 2 méconnu pendant de nombreuses années.

4. Des antécédents familiaux de diabète de type 2.

5. Des antécédents de diabète gestationnel ou de gros bébés avec un poids de naissance supérieur à 4,5 kg.

6. Une hypertension artérielle ou une dyslipidémie.

7. Le diabète de type 2 est en réalité un diagnostic d'élimination : il s'agit d'un diabète n'ayant les caractères ni d'un diabète secondaire, ni d'un diabète de type 1. Les explorations d'un diabète de type 1 ou d'un diabète secondaire ne sont justifiées que si la présentation du diabète n'est pas caractéristique d'un type 2 : diabète non insulino-dépendant survenant avant 40 ans, absence d'hérédité, absence d'obésité, association à des symptômes évocateurs d'un diabète secondaire.

Explorations

1. Glycémie à jeun : supérieure ou égale à 7 mmol/l, soit 1,26 g/l à 2 reprises. En présence de signes patents, une glycémie à jeun, souvent supérieure à 2 g/l, suffit.

2. Hyperglycémie provoquée orale : glycémie supérieure ou égale à 2 g/l à la 2^e heure.

3. Une glycémie à jeun est comprise entre 1,10 et 1,26 g/l caractérise l'*hyperglycémie à jeun non diabétique*, témoignant d'une augmentation de la production hépatique de glucose à jeun.

4. Une glycémie à la deuxième heure de l'hyperglycémie provoquée orale comprise entre 1,40 et 2 g/l caractérise l'*intolérance au glucose* témoignant d'une diminution de la freination de la production hépa-

tique du glucose et d'une diminution de la capture musculaire du glucose en phase post-prandiale. Hyperglycémie à jeun et intolérance au glucose comportent un risque d'apparition du diabète d'environ 50 % dans les 5 à 10 ans qui suivent.

5. Dans le diabète de type 1, le premier trouble du métabolisme glucidique est la disparition du pic précoce de l'insulino-sécrétion lors d'une hyperglycémie provoquée intraveineuse.

6. Lorsqu'un frère ou une sœur de patient diabétique a une glycémie supérieure à 1 g/l et des anticorps anti-GAD et anti-IA2, l'apparition d'un diabète est quasi certaine.

DIABÈTE GESTATIONNEL

Voir Diabète et grossesse, p. 1400.

SURVEILLANCE D'UN DIABÉTIQUE

Le suivi d'un diabétique a trois objectifs : le dépistage des complications, l'évaluation de l'équilibre glycémique et l'observance du traitement.

Dépistage des complications

1. Prise de pression artérielle à chaque consultation.

2. Examen des pieds une fois par an s'ils sont normaux, c'est-à-dire sans artérite, ni neuropathie (perception normale du monofilament). L'écho-Doppler des artères des membres inférieurs est inutile lorsque l'examen clinique est normal avec des pouls bien palpés en l'absence de trouble trophique.

3. Tous les ans ou tous les 2 ans en cas de diabète bien équilibré non compliqué, examen du fond d'œil ou rétinographie, dosage de la micro-albuminurie sur échantillon et si besoin sur urines de 24 heures, dosage de la créatininémie, bilan lipidique avec cholestérol total, triglycérides et HDL cholestérol permettant le calcul du LDL cholestérol, ECG de base, examen stomatologique.

4. Un ECG d'effort et un écho-Doppler des troncs supra-aortiques et de l'aorte ne sont justifiés qu'en cas de risque vasculaire supérieur à 3 % par an : diabétique âgé de plus de 60 ans pour un homme et plus de 65 ans pour une femme, ou connu depuis plus de 10 ans, ou en présence d'une micro-angiopathie rétinienne sévère, associé à deux autres facteurs de risque cardiovasculaire. Ce dépistage s'impose en cas de diabète compliqué d'insuffisance rénale ou d'atteinte vasculaire, en particulier d'artérite des membres inférieurs. L'évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire comporte bien sûr si nécessaire une proposition d'aide au sevrage tabagique.

Évaluation de l'équilibre glycémique

1. Elle repose sur le dosage de l'HbA1c tous les 2 à 3 mois. L'objectif est de maintenir l'HbA1c au-dessous de 7 % pour le diabète de type 2 et de 7,5 % pour le diabète de type 1.

2. Un écart de 1 % d'HbA1c en plus ou en moins se solde par 30 % de complications de micro-angiopathie en plus ou en moins et 15 % de risque d'infarctus en plus ou en moins.

3. Un taux d'HbA1c supérieur à 8 % témoigne d'un diabète mal équilibré nécessitant une révision du traitement (recommandations internationales).

4. Toute prise de poids, en particulier au niveau abdominal, favorise l'insulino-résistance, entraînant une augmentation des besoins en insuline. L'obésité comporte ses propres complications mécaniques comme un syndrome d'apnées du sommeil qu'il faut savoir rechercher, en particulier en cas d'hypertension artérielle réfractaire.

Observance du traitement

Lors de chaque consultation :

1. Vérifier l'observance du traitement.
2. S'enquérir des difficultés rencontrées par le patient pour suivre le traitement. Le diabète doit être traité tous les jours et pour toujours. Ce traitement est contraignant et doit être personnalisé, adapté à chaque patient en fixant des objectifs réalistes, négociés.

COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES AIGÜES DU DIABÈTE

1. ACIDOCÉTOSE

Elle résulte d'une carence insulinique absolue et survient essentiellement chez les diabétiques de type 1, au début de la maladie ou en cas d'interruption du traitement. La prévention passe par l'augmentation des doses d'insuline et de l'apport de glucides en cas de circonstances favorisant : infection ou traumatisme sévères.

Diagnostic

Basé sur :

1. La polyurie-polydipsie avec déshydratation extracellulaire.
2. La polynée ample, profonde, l'odeur acétonique de l'haleine.
3. Les signes digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales.
4. Les troubles de vigilance allant jusqu'au coma « sec ».
5. Les circonstances déclenchantes chez un diabétique connu : infection notamment.

Examens complémentaires

1. Hyperglycémie très variable, rarement majeure (> 5 g/l).
2. Cétonurie décelée par bandelette urinaire.
3. Acidose métabolique : pH sanguin $< 7,20$; bicarbonates plasmatiques < 17 mmol/l (acidocétose), < 10 mmol/l (coma).

Traitement

1. Réhydrater : soluté salé isotonique (NaCl 9 g/‰), environ 6 litres par 24 heures dont la moitié dans les 6 premières heures (1 litre en 1 heure, puis 1 litre en 2 heures, puis 1 litre en 3 heures).
2. Traiter l'acidose non par la perfusion de bicarbonates, mais par l'insuline rapide intraveineuse administrée par un pousse-seringue électrique, à la dose d'environ 10 unités/heure jusqu'à disparition de la cétonurie. Prendre alors le relais avec une insuline rapide sous cutanée dont l'administration précède d'une heure l'arrêt de l'insuline intraveineuse.
3. Lorsque la glycémie baisse au-dessous de 2,50 g/l, perfuser un soluté glucosé isotonique enrichi en chlorure de sodium et en chlorure

de potassium (si la fonction rénale est normale) de façon à maintenir une normokaliémie.

II. COMA HYPEROSMOLAIRE

Le plus grave des accidents métaboliques du diabète (mortalité entre 10 et 50 %). Favorisé par une déshydratation, un traitement par corticoïdes ou diurétiques, un accident vasculaire chez un sujet âgé dont le diabète de type 2 n'est pas toujours connu. Doit être prévenu par des mesures d'hydratation soignée, notamment chez les personnes percevant mal ou n'exprimant pas leur soif.

Diagnostic

Déshydratation extracellulaire majeure, avec troubles de la conscience et insuffisance rénale fonctionnelle.

Examens complémentaires

1. Hyperglycémie majeure > 6 g/l (33 mmol/l).
2. Hypermnatrémie et à une insuffisance rénale fonctionnelle.
3. La cétonurie est absente ou modérée.

Traitement

1. Réhydratation massive : environ 8 litres/24 heures dont les 2 premiers litres de sérum physiologique (NaCl 9 g/l) en 2 heures, pour éviter le risque de collapsus.

2. Insuline rapide intraveineuse administrée à l'aide d'un pousse-seringue électrique : 10 Unités/heure. Le passage à la voie sous-cutanée est envisagé lorsque le patient peut reprendre une alimentation et une hydratation par voie orale.

3. Prévention des complications dues à la déshydratation et au décubitus : thrombose artérielle ou veineuse, infection bronchique, atélectasie, conjonctivite, mastoïdite, voire pancréatite, rhabdomyolyse, escarre.

III. ACIDOSE LACTIQUE

Liée à la faillite du recyclage des lactates par le foie, favorisée par l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, et classiquement par la prise de phénformine (retrouvée depuis longtemps du commerce). La metformine semble avoir un risque faible ou nul, sous réserve de respecter la contre-indication essentielle : l'insuffisance rénale. Mortalité de 30 à 50 %, liée au terrain.

Diagnostic

Évoqué devant :

1. Les douleurs musculaires diffuses.
2. La polypnée sans odeur acétonique, ni cétonurie.
3. L'absence de déshydratation.

Examens complémentaires

1. pH < 7.
2. Trou anionique majeur (> 30 mmol/l).
3. Lactacidémie > 10 mmol/l (N : < 1 mmol/l).

Traitement

Alcalinisation massive (soluté bicarbonaté molaire ou semi-molaire), déchocage, épuration extra-rénale.

IV. COMA HYPOGLYCÉMIQUE

Complication du traitement par insuline et du diabète de type 2 par sulfamides hypoglycémisants. Ce risque, surtout important en début de traitement, justifie une

posologie progressive. Les patients doivent en être informés. S'ils ne peuvent éviter de sauter un repas, ils ne doivent s'abstenir de prendre leur sulfamide hypoglycémiant. Le glibenclamide est responsable d'hypoglycémies sévères, dont le risque est accru chez les patients âgés, dénutris, insuffisants rénaux et la co-prescription de miconazole, de certains anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'inhibiteurs d'enzyme de conversion, plus exceptionnellement de dextropropoxyphène ou de cotrimazole.

Diagnostic

Basé sur :

1. Les signes neurovégétatifs : tremblements, palpitations, fringales, sueurs.
2. Les signes neurologiques : confusion, torpeur, coma, convulsions.
3. La résolution très rapide des signes par l'injection de solution glucosée.
4. La répétition des accès hypoglycémiques induit une diminution et surtout un retard de la réponse neurovégétative à l'hypoglycémie, les signes de neuroglucopénie précédant alors les signes neurovégétatifs, ce qui favorise les accès hypoglycémiques sévères. Cette situation est moins fréquente depuis l'utilisation de l'insulinothérapie fonctionnelle visant à mimer l'insulino-sécrétion physiologique.

Traitement

1. Préventif : la prescription d'insuline doit être assortie d'une éducation sur la prévention et le traitement de l'hypoglycémie.

2. *Coma hypoglycémique provoqué par les sulfamides hypoglycémiant au cours du diabète de type 2* : injection intraveineuse de plusieurs ampoules de glucose hypertonique à 30 % suivie d'une perfusion de sérum glucosé isotonique et une hospitalisation systématique en raison de la durée d'action des sulfamides hypoglycémiant et de la nécessité impérative de revoir le traitement. Le glucagon est *contre-indiqué*.

3. *Coma hypoglycémique provoqué par l'insuline*. Glucagon intramusculaire injecté par une tierce personne (une ampoule de 1 mg), répété éventuellement après 10 minutes. Un patient redevenu conscient, comprenant la cause de son hypoglycémie, ne vivant pas seul, et connaissant bien son traitement, peut être autorisé à rentrer chez lui avec pour conseil de consulter rapidement son diabétologue. Un trouble de conscience prolongé, l'absence d'entourage ou un défaut de suivi justifient une hospitalisation.

COMPLICATIONS INFECTIEUSES DU DIABÈTE

Résultent d'une diminution des propriétés de diapédèse et de phagocytose des polynucléaires lorsque la glycémie est supérieure à 2 g/l de façon prolongée avec une HbA1c supérieure à 9 %.

Diagnostic

Staphylococcies cutanées, mycoses uro-génitales, tuberculose pulmonaire.

Prévention

1. Respect des objectifs glycémiques.
2. En période péri- et post-opératoire, maintenir la glycémie à moins de 2 g/l pour éviter le risque d'abcès de paroi, d'infection urinaire ou de médiastinite en cas de chirurgie thoracique : surveiller la glycémie capillaire toutes les heures chez un diabétique traité par insuline IV ou

toutes les 3 heures chez un diabétique de type 2. Si les glycémies atteignent ou dépassent 2 g/l, des injections d'insuline analogue rapide sous-cutanées doivent être prescrites.

COMPLICATIONS DÉGÉNÉRATIVES DU DIABÈTE

Résultent de deux processus distincts, mais souvent intriqués :

a) une *micro-angiopathie* particulière au diabète, altérant la microcirculation rétinienne, glomérulaire et neuronale ;

b) une *macro-angiopathie* ou athérosclérose, non spécifique, dont les facteurs de risque sont l'hypertension artérielle, l'hyperlipoprotéïnémie, le tabagisme.

I. MICRO-ANGIOPATHIE

Voir Rétinopathie diabétique (p. 1507), Rein du diabète (p. 948), Neuropathie diabétique (p. 1196).

II. MACRO-ANGIOPATHIE

Elle n'a pas de particularité histologique par rapport à l'athérosclérose commune. Le diabète lui confère cependant quatre caractéristiques :

a) une perte de la protection relative des femmes par rapport aux hommes ;

b) une localisation distale diffuse ;

c) l'association d'artériosclérose et de dégénérescence hyaline de la média aboutit à une médiacalcosse, dont la gravité potentielle a été longtemps sous-estimée ;

d) un caractère souvent indolore : pas de claudication intermittente, pas d'angor. Même l'infarctus du myocarde est souvent indolore, si ce n'est asymptomatique. Cette absence de symptomatologie douloureuse explique le retard fréquent au diagnostic, qui aggrave le pronostic.

PIED DIABÉTIQUE

Responsable de 25 % des hospitalisations des patients diabétiques et de 10 000 amputations par an en France et 85 000 aux États-Unis.

Diagnostic.

Basé sur :

1. La recherche d'une neuropathie par le test du monofilament.

2. La recherche d'une artérite distale, d'abord par la clinique et si la clinique est douteuse, par un écho-Doppler artériel.

3. Le risque podologique est gradué selon ces signes :

a) grade 0 : pas de neuropathie ;

b) grade 1 : neuropathie sans autre facteur de risque ;

c) grade 2 : neuropathie associée à une artérite ou à des troubles statiques ;

d) grade 3 : antécédent de plaie chronique du pied.

Traitement

1. Grade 0 : repose non pas sur les soins podologiques spécifiques, mais sur l'équilibre du diabète et le traitement des facteurs de risque artériels, notamment un sevrage tabagique.

2. Grade 1 : éducation pour la prévention des plaies du pied, en particulier liées aux chaussures.

3. Grades 2 et 3 : prise en charge spécialisée diabétologique et podologique (4 consultations annuelles de pédicurie-podologie diabétologique pour les patients ayant un grade 2, 6 consultations pour le grade 3).

REIN DU DIABÈTE

La néphropathie diabétique est responsable d'un tiers des nouveaux cas de prise en charge pour insuffisance rénale terminale, soit 2 300 cas par an. Elle induit une macro-angiopathie accélérée dont l'association à la micro-angiopathie fait parler « d'angiopathie maligne ».

Diagnostic

1. Évoqué par la surveillance systématique de l'albuminurie et du fond d'œil : on parle de néphropathie incipiens lorsque la micro-albuminurie se situe entre 30 et 300 mg/24 heures, de néphropathie patente lorsque l'albuminurie dépasse 300 mg/24 heures.

2. L'atteinte glomérulaire coexiste pratiquement toujours avec une rétinopathie, le plus souvent sévère. En l'absence de rétinopathie, le diagnostic de glomérulopathie diabétique ne peut être accepté et nécessite donc le recours à la ponction biopsie rénale.

Explorations

1. Vérifier la normalité de la taille des reins par échographie et l'absence d'autre cause uronéphrologique.

2. La biopsie rénale ne s'impose qu'en cas de doute sur l'origine des signes de glomérulopathie : précoce, elle montre un épaississement de la basale et une hyalinose des artérioles glomérulaires ; tardivement, l'aspect de la glomérulosclérose mésangiale de Kimmelstiel-Wilson.

Traitement

Préventif : basé sur l'équilibre du diabète et le traitement de l'hypertension artérielle. Lorsque la micro-albuminurie dépasse 30 mg/24 heures, la pression artérielle s'élève et impose de mettre en route un traitement antihypertenseur en privilégiant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ou en cas d'intolérance les sartans) en raison de leur effet antiprotéinurique. L'objectif est de ramener la pression artérielle en dessous de 130/80 mm Hg. L'auto-mesure tensionnelle peut être utile pour éliminer un effet blouse blanche.

Au stade terminal, le traitement est celui de toute insuffisance rénale chronique.

NEUROPATHIE DIABÉTIQUE

Voir p. 1196.

TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE I

Objectif

Vise à reproduire l'insulino-sécrétion physiologique avec ses deux composantes basale et prandiale, soit par pompe à insuline portable avec perfusion continue sous cutanée, soit par injections multiples d'insuline.

Méthodes

1. L'insuline *basale* correspond en moyenne chez l'adulte à 0,35 unité/kg/jour. Elle est fournie par le débit de base d'une pompe ou par l'injection d'insuline retard à raison d'une ou deux injections par jour. Elle vise au maintien d'une glycémie entre 0,70 g/l et 1,40 g/l tout

au long du nycthémère, lors d'un jeûne glucidique. Cette épreuve de jeûne permet, d'une part, de tester la dose d'insuline nécessaire, variable selon la sensibilité des patients de 0,2 à 0,5 unité/kg/j et, d'autre part, de vérifier la durée d'action des insulines retard ou de moduler le débit de base d'une pompe en cas de phénomène de l'aube. Grâce au jeûne, le patient comprend qu'il a besoin d'insuline en permanence même s'il ne mange pas. Il découvre qu'il peut retarder l'heure des repas et n'a pas besoin de prendre de collation pour éviter les hypoglycémies.

2. L'insuline *prandiale* est réalisée par des injections ou des bolus d'analogues rapides (voir Insuline, p. 216). La dose d'insuline doit être adaptée à l'importance des glucides ingérés, en moyenne 2 unités d'insuline pour 10 g de glucides au petit-déjeuner, 1 unité pour 10 g le midi et 1,5 unité pour 10 g le soir. Ce schéma standard doit être individualisé, le patient testant lui-même son traitement en contrôlant les glycémies avant et 3 heures après les repas.

Éducation thérapeutique

1. Familiariser le patient avec la teneur en glucides des aliments, et en conséquence les équivalences glucidiques (voir les tables de composition des aliments, p. 412 et le régime des diabètes de l'enfant et de l'adulte, p. 438).

2. Faire comprendre au patient quelles sont les doses d'insuline requises en fonction des glucides qu'il ingère le matin, le midi et l'après-midi et de combien 1 unité d'insuline baisse sa glycémie aux différents moments de la journée.

3. Apprendre au patient à prévenir l'hypoglycémie et se resucrer de manière adaptée, et à éviter les excès de resucrage qui conduisent à des poussées hyperglycémiques importantes favorisant l'instabilité du diabète.

4. Préciser les objectifs du traitement sur les examens biologiques de surveillance, en particulier le dosage de l'HbA_{1c}, le bilan lipidique, la créatininémie et la micro-albuminurie.

5. Expliquer les examens nécessaires pour le dépistage des complications.

6. L'éducation thérapeutique n'est pas limitée à l'acquisition de ces compétences, elle doit aussi aider le patient à adapter ses comportements. En effet, l'apparition du diabète insulino-dépendant, en raison de son irréversibilité, de ses contraintes et des modifications qu'elle induit dans le rapport aux autres et dans l'image de soi, nécessite un travail d'acceptation assimilé à un travail de deuil avec ses étapes et ses règles (tout deuil non fait interdit tout nouveau deuil, tout nouveau deuil ravive tous les deuils antérieurs, un deuil n'est jamais complètement achevé). Cette éducation thérapeutique est donc un travail d'équipe regroupant médecins et professionnels du secteur paramédical, et nécessitant une double compétence, à la fois thérapeutique et psychopédagogique.

TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

L'hyperglycémie est un facteur de risque cardiovasculaire par elle-même : 1 point d'HbA1c en plus accroît de 10 à 15 % le risque d'infarctus myocardique et d'accident vasculaire cérébral et de 30 % celui d'artérite oblitérante des membres inférieurs. En outre, elle potentialise les autres facteurs de risque cardiovasculaire, en particulier de l'hypertension artérielle et de la dyslipidémie.

Objectif

Visé à corriger autant que possible l'insulino-résistance et à compenser au mieux la défaillance insulino-sécrétoire progressive. Il s'agit donc d'un traitement par étapes, fixées en fonction de l'augmentation de l'HbA1c.

Première étape

1. Correction des *erreurs alimentaires* et augmentation de l'*activité physique*. Il s'agit non pas de prescrire un régime, mais de mener une enquête alimentaire qualitative afin de faire prendre conscience au patient sa consommation excessive de graisses allant souvent de pair avec une insuffisance d'apports glucidiques. Proposer les moyens de réduire cette surconsommation lipidique afin d'obtenir une réduction pondérale progressive, non pour atteindre le poids idéal, mais le réduire de 5 à 10 %, mesure souvent suffisante pour améliorer l'insulino-résistance et l'équilibre glycémique.

En pratique, la difficulté est souvent inhérente aux troubles mineurs du comportement alimentaire, à type de grignotages ou plus importants avec des compulsions sucrées, ou des accès boulimiques, ou une polyphagie relevant d'une prise en charge psycho-nutritionnelle.

De même, l'augmentation de l'activité physique doit être discutée et négociée avec le patient, en se rappelant que le changement de comportement dans la durée ne dépend ni de la raison, ni de la volonté, mais prioritairement du rapport plaisir/déplaisir.

2. Éviter les *erreurs* fréquentes, et notamment la prescription d'un régime hypocalorique sévère au-dessous de 1 500 calories, la suppression du pain, des féculents et des fruits, les collations impératives, l'interdiction du moindre carré de chocolat ou du moindre verre de vin. Il faut aider le patient à progresser dans l'amélioration qualitative de son alimentation par des objectifs simples quantifiables.

Deuxième étape

1. Après 3 à 6 mois, si ces mesures ne permettent pas de maintenir l'HbA1c au-dessous de 6 % :

a) débuter un traitement médicamenteux en commençant par la Metformine, qui agit en réduisant la production hépatique du glucose et en améliorant le transport musculaire du glucose sans provoquer de risque d'hypoglycémie ni de prise de poids. Commencer par 1 comprimé à 500 mg pris à la fin du repas et en augmentant progressivement jusqu'à une dose totale comprise entre 2 et 3 g en fonction de la tolérance digestive (nausées, douleurs abdominales, diarrhée) principal inconvénient du traitement ;

b) en raison d'un risque théorique d'acidose lactique, la dose doit être réduite de moitié lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/minute et la Metformine doit être arrêtée si la clairance est inférieure à 30 ml/minute. De même, la Metformine doit être

arrêtée avant et 2 jours après un examen comportant un passage intravasculaire de produit iodé ou lors d'une anesthésie générale, et plus généralement lors de toute situation pouvant s'accompagner d'insuffisance rénale aiguë.

2. Si échec des mesures hygiéno-diététiques et de la prise de Metformine à dose optimale ($HbA1c > 6,5 \%$) : vérifier l'observance du patient et proposer une auto-surveillance glycémique pour améliorer cette observance. Si celle-ci n'est pas en cause, introduire une *bithérapie* :

a) adjonction d'un sulfamide, assez bien évaluée, peu onéreuse. L'inconvénient principal est le risque hypoglycémique, notamment en fin d'après-midi, justifiant une dose initialement faible du sulfamide hypoglycémiant et l'information du patient et/ou son entourage du risque hypoglycémique ;

b) association aux glitazones. Ils favorisent la durabilité d'action grâce à une bêta-protection, réduisant la défaillance insulino-sécrétoire. Mais il existe des patients non répondeurs, et surtout les glitazones favorisent la prise de poids ainsi qu'une rétention hydro-sodée exposant au risque de décompensation d'une insuffisance cardiaque, contre-indication absolue. En outre, le bénéfice cardiovasculaire escompté avec ces produits n'a pas été confirmé. Les gliptines semblent bien tolérées en une à deux prises par jour, ne provoquent pas de prise de poids, et n'entraînent pas de risque d'hypoglycémie. Leurs inconvénients sont : sécurité au long cours inconnue, pas d'étude de morbi-mortalité cardiovasculaire et coût élevé.

Le choix raisonnable en dehors de cas particuliers est de favoriser l'association Metformine-sulfamides, en réservant les nouvelles molécules à une trithérapie rendue nécessaire si l' $HbA1c$ dépasse 7 % malgré la bithérapie classique Metformine-sulfamides. Le recours précoce à une insulinothérapie retard (NPH injectée au coucher) est aussi envisageable.

3. Si l' $HbA1c$ atteint ou dépasse 8 %, malgré une trithérapie et des mesures hygiéno-diététiques revues et renégociées avec le patient, l'insulinothérapie semble indiquée, sauf en cas de prise de poids récente. Il est alors logique de proposer le traitement par analogue du GLP1 injectable : exénatide en deux injections par jour ou liraglutide en une injection par jour, ou ultérieurement analogue retard une injection par semaine. Si malgré ces traitements, l' $HbA1c$ reste supérieure à 8 %, il faut recourir à des associations complexes ou à une insulinothérapie par multiples injections, voire à un traitement par pompe à insuline. Ces traitements relèvent du spécialiste.

Traitements associés

Traiter les facteurs de risque cardiovasculaire : hypertension artérielle, dyslipidémie, sevrage tabagique. Une $HbA1c$ inférieure à 6,5 % sans hypoglycémie sévère, une pression artérielle inférieure à 130/80 mm Hg, un LDL cholestérol inférieur à 1 g/l, des triglycérides inférieurs à 1,50 g/l, l'arrêt d'une intoxication tabagique, la prescription d'un inhibiteur d'enzyme de conversion, d'une statine et d'acide acétylsalicylique à faible dose, procurent une réduction de 50 % de la morbidité et de 40 % de la mortalité cardiovasculaire. Le traitement du

diabète de type 2 requiert donc la prise de nombreux médicaments, justifiant une discussion à chaque consultation sur les difficultés à suivre le traitement en considérant qu'il est normal qu'un patient atteint de maladie chronique ne soit pas toujours strictement observant.

HYPOGLYCÉMIES

Le glucose est le seul substrat énergétique utilisable par le système nerveux. L'hypoglycémie peut être affirmée en cas de glycémie inférieure à 2,5 mmol/l (0,45 g/l) chez l'adulte, 1,2 mmol chez le nouveau-né.

Ne pas méconnaître les variations de résultats inhérentes aux techniques de dosages dont la plus spécifique est celle utilisant la glucose oxydase (voir tableau 233, p. 1700) et les artefacts liés à la consommation de glucose in vitro principalement en cas d'hyperleucocytose importante (le prélèvement sur fluore de sodium, bloquant le cycle de Krebs, élimine cet artefact).

Les principales causes d'hypoglycémie chez l'enfant et l'adulte (chez le nouveau-né et le nourrisson, voir Hypoglycémie néonatale, p. 1432) sont :

1. Les *hypoglycémies exogènes* (les plus fréquentes) : accident de surdosage ou de restriction alimentaire excessive (régime « sans sucre ») au cours du traitement du diabète par l'insuline, mais aussi sulfamides hypoglycémiant ; intoxication alcoolique aiguë, notamment à jeun chez des buveurs occasionnels.

2. Les *hypoglycémies endogènes* :

- a) l'hyperinsulinémie organique. Insulinome langerhansien, bénin dans 80 % des cas, malin dans 20 % des cas ; sporadique le plus souvent, plus rarement dans le cadre d'une polyadénomatosose endocrinienne multiple (NEM de type 1, voir p. 939) ; production d'IGF-2 anormale par des tumeurs mésoenchymateuses thoraciques ou rétropéritonéales (syndrome de Dodge-Potter), tumeurs hépatiques (syndrome de Nadler-Wolfer-Elliott), ou surrénaliennes (syndrome d'Anderson) ;

- b) l'hyperinsulinémie fonctionnelle. Peut être observée au début d'un diabète non insulino-dépendant, chez les gastrectomisés (dumping syndrome) et les gros mangeurs de sucre.

3. Les insuffisances hypophysaire et cortico-surrénalienne. L'hypoglycémie résulte principalement du déficit en cortisol.

4. Les erreurs innées du métabolisme : elles se manifestent souvent chez le nouveau-né (voir hypoglycémie néonatale, p. 1432), mais parfois plus tardivement (glycogénoses).

5. Causes diverses : insuffisance hépato-cellulaire aiguë, dénutrition profonde.

Diagnostic

1. Évoqué sur des troubles fonctionnels pouvant aller du simple malaise avec fringales, sueurs, tachycardie, troubles vasomoteurs, jusqu'à des troubles nerveux graves (troubles psychiques souvent de type agressif, et intellectuels à type de confusion, diplopie, hémiplégie, manifestations convulsives, au maximum coma avec souvent hypertonie musculaire diffuse, trismus, signe de Babinski bilatéral).

2. L'horaire des malaises oriente le diagnostic : les accès d'hypoglycémie *organique* sont observés chez un sujet à jeun ; les accès d'hypoglycémie *fonctionnelle* surviennent en période post-prandiale. Ces derniers doivent être distingués des malaises fonctionnels post-prandiaux, dont les symptômes (hypertonie sympathique) sont mis, à tort, sur le compte d'une hypoglycémie (glycémie normale).

3. Affirmé par la *constatation d'une glycémie anormalement basse* lors d'un de ces malaises (< 2,5 mmol/l).

Explorations

Dépendent de l'âge de début, des circonstances de survenue, des données cliniques (existence d'une hépatomégalie, poids de naissance, terme...) et biologiques (existence d'une acidocétose avec cétonurie). Selon le contexte :

1. Épreuves d'hyperglycémie et de jeun.
2. Augmentation de sécrétion d'insuline (ou de substance à activité insuline-like) constante, non freinable dans les hypoglycémies endogènes organiques.
3. Étude de l'équilibre acide-base et des corps cétoniques.
4. Dosages enzymatiques : fructose disphosphatase, amylo-1,6-glucosidase, glucose-6-phosphatase, galactose-1-phosphate uridylyltransférase.
5. Chromatographie des acides aminés dans le sang et les urines.

Traitement

1. Accident thérapeutique : perfusion de soluté glucosé IV, relayée par l'administration de glucose per os. Glucagon 1 mg sous-cutané ou intra-musculaire.
2. Hyperinsulinisme organique : exérèse chirurgicale de la tumeur. Traitement médical pré-opératoire et, en cas d'échec, post-opératoire : diazoxide per os (voir p. 128) ou analogues de somatostatine (voir p. 318).
3. Hyperinsulinisme fonctionnel : régime pauvre en glucides, enrichi en lipides et en protides, avec répartition équilibrée au cours de la journée. Sédatifs vagolytiques.

HYPERLIPOPROTÉINÉMIES

Syn : hyperlipidémies, dyslipoprotéinémies. Affectent 5 % à 7 % de la population. Elles résultent d'une perturbation du métabolisme des lipoprotéines et/ou des apoprotéines. Certaines relèvent d'une cause connue et souvent contrôlable :

1. Alcoolisme.
2. Obésité, anorexie mentale.
3. Maladies endocriniennes : hypothyroïdie, maladie de Cushing, acromégalie, hypopituitarisme, diabète insulino- ou non insulino-indépendant.
4. Cholestase (présence d'une lipoprotéine anormale : Lp. X).
5. Syndrome néphrotique, insuffisance rénale.
6. Hyperuricémie, lipoatrophie, myélome, glycogénose de type I, lupus érythémateux systémique.
7. Causes iatrogènes : corticothérapie, œstrogénostatifs, rétinoïdes, bêtabloquants prolongés, diurétiques (thiazidiques, chlortalidone).

Diagnostic

Évoqué sur :

1. Une élévation de la cholestérolémie et/ou de la triglycéridémie lors d'un bilan systématique.
2. Des signes cliniques inconstants :
 - a) un arc cornéen ou gérontoxon témoin d'une hypercholestérolémie seulement avant la quarantaine ;
 - b) un xanthélasma : dépôt jaunâtre infiltrant l'angle interne des paupières. Peut exister en dehors de toute dyslipidémie ;
 - c) des xanthomes tendineux : tuméfactions dures siégeant préférentiellement au niveau des tendons d'Achille et des tendons extenseurs

des doigts, plus rarement au niveau des tendons extenseurs des orteils, des tendons rotuliens et quadricipitaux ;

d) des xanthomes aponévrotiques palmaires et/ou plantaires exceptionnels ;

e) des xanthomes sous-périostés déformant les coudes, les tubérosités tibiales et iliaques ;

f) une xanthomatose éruptive, contemporaine d'une grande hypertriglycémie (petites vésicules entourées d'une aréole rouge et contenant un liquide jaune siégeant au tronc, au thorax, aux fesses).

3. Des complications :

a) des accidents cardiovasculaires ischémiques (coronaire, vasculaire cérébral, artériel des membres inférieurs) dans les hypercholestérolémies ;

b) des accidents abdominaux aigus (douleurs digestives, crises de pancréatite), hépatomégalie, splénomégalie et lipémie rétinienne dans les hypertriglycémies majeures.

4. La notion d'antécédents familiaux d'hyperlipoprotéinémie ou de leurs complications.

Explorations

1. Cholestérol total ($> 2,00$ à $2,20$ g/l).

2. Cholestérol HDL (rôle protecteur coronarien si $< 0,60$ g/l).

3. Cholestérol LDL calculé.

4. Triglycérides ($> 2,00$ g/l) : le risque de pancréatite est modéré à 4 g/l et important à 10 g/l.

Voir le chapitre Exploration du métabolisme du cholestérol et des lipoprotéines en 3^e partie de la PEM.

Évaluation du retentissement et du risque cardiovasculaires

1. Retentissement cardiovasculaire (athéromatose) :

a) palpations des pouls périphériques ;

b) recherche d'un souffle artériel carotidien ou fémoral ;

c) électrocardiogramme, si besoin d'effort ;

d) écho-Doppler artériel des vaisseaux du cou et des membres inférieurs ;

e) échographie cardiaque.

2. Facteurs de risque cardiovasculaire pour définir le choix de l'objectif thérapeutique en fonction des valeurs du cholestérol LDL :

a) âge (homme de 50 ans ou plus, femme de 60 ans ou plus) ;

b) antécédents familiaux coronariens : infarctus du myocarde ou mort subite (avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe masculin. Avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe féminin) ;

c) tabac (actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans), hypertension artérielle permanente traitée ou non, diabète de type II traité ou non, taux de cholestérol HDL inférieur à $0,40$ g/l quel que soit le sexe.

3. Trois niveaux de risque :

a) faible : aucun facteur de risque associé à la dyslipidémie ;

b) intermédiaire : au moins un facteur de risque associé à la dyslipidémie ;

c) haut : antécédents de la maladie cardiovasculaire avérée (coronnaire ou vasculaire) ou risque équivalents (diabète de type 2 associant un risque cardiovasculaire ou une atteinte rénale ou une micro-albuminémie supérieure à 30 mg/24 h).

Traitement

1. Priorité est donnée à un traitement diététique (voir Régime des hyperlipoprotéïnémies, p. 453) pendant 3 mois associé à un encouragement à la pratique d'une activité physique, avant tout traitement médicamenteux.

2. Médicaments hypolipidémiants :

a) *Statines*. Très efficaces dans les hypercholestérolémies IIa et IIb. Elles diminuent le cholestérol LDL de 25 à 50 % et augmentent le cholestérol HDL de 5 à 10 %. Elles ont un effet hypotriglycéridémiant variable en fonction du taux initial des triglycérides. Une surveillance biologique est nécessaire pour juger de la bonne tolérance du traitement avec le dosage des transaminases, des CPK et de la créatinine (hépatite médicamenteuse et atteinte musculaire exceptionnelles). Associées à la cholestyramine, les statines peuvent diminuer encore plus le cholestérol. Il faut éviter de les associer aux fibrates qui ont les mêmes effets secondaires.

b) *Fibrates*. Ils ont un effet hypocholestérolémiant inférieur aux statines et un effet hypotriglycéridémiant supérieur à celui des statines. Ces effets leur confèrent un intérêt dans le traitement des hyperlipidémies de type mixte. Une surveillance biologique identique à celle des statines doit être mise en place. Ils sont compatibles avec la cholestyramine pour les mêmes raisons que les statines.

c) *Cholestyramine*. Elle abaisse de 5 à 15 % le taux de cholestérol LDL. Il faut prendre garde à l'interférence avec l'absorption d'autres médicaments (en particulier les antivitaminiques K, les digitaliques, les barbituriques, voir p. 98). Les effets secondaires surtout digestifs imposent d'adapter progressivement la posologie. Son indication est discutable dans la variété IIb, car elle est susceptible d'augmenter les triglycérides.

d) *Aphérèse*. Elle permet l'extraction sélective des LDL sériques. Elle nécessite un renouvellement toutes les 2 à 4 semaines ; elle est associée à un traitement de statines et/ou de cholestyramine pour limiter la vitesse de remontée du cholestérol.

3. Traiter et prévenir systématiquement les facteurs de risque cardiovasculaire associés : tabagisme, hypertension, diabète.

4. Le traitement des variétés IIb est identique et doit être complété par une restriction en sucres à index glycémique élevé (voir tableau 118, p. 440) et/ou en boissons alcoolisées.

SPÉCIFICITÉS DES HYPERLIPOPROTÉINÉMIES SELON LE TERRAIN

I. ENFANTS

Diagnostic

Dépistage chez les enfants à risque : surpoids ou antécédents familiaux (hypercholestérolémie familiale ou antécédents vasculaires précoces).

Traitement

Prise en charge spécialisée Recommandations diététiques obligatoires. Prescription d'un hypolipémiant sur avis spécialisé et réservée aux formes familiales avec augmentation importante du cholestérol-LDL.

II. SUJET ÂGÉ

La prévention cardiovasculaire est bénéfique chez les patients âgés de 70 à 80 ans.

Traitement

1. Mêmes règles de prise en charge que chez les sujets jeunes.
2. Prolongation du traitement en prévention primaire, chez les sujets de plus de 80 ans, en cas de :
 - a) cumul de facteurs de risque ;
 - b) absence d'affection non cardiovasculaire réduisant l'espérance de vie ;
 - c) bonne tolérance du traitement.
3. Après l'âge de 80 ans, ne pas débiter un traitement en prévention primaire.

III. PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIH

L'espérance de vie actuelle augmente le risque cardiovasculaire : l'affection et les traitements utilisés pour la traiter favorisent les hyperlipidémies, en particulier les hypertriglycéridémies.

Traitement

1. Privilégier la combinaison antirétrovirale ayant le moins d'effet dyslipidémiant (observé surtout avec les antiprotéases : voir p. 63).
2. En cas d'échec, utiliser un hypolipédiant ayant un risque d'interactions médicamenteuses faible avec le traitement du SIDA.

HYPERCHOLESTÉROLÉMIE PURE

Syn : hyperlipoprotéïnémie familiale, hyperlipoprotéïnémie type IIa de Fredrickson. Fréquence de 0,2 % dans la population générale. La forme homozygote, très rare (1 patient/million), est grave en raison de la survenue d'accidents vasculaires précoces, dès l'enfance. Les formes hétérozygotes (1/500 naissances, risque de transmission de 50 % à la descendance) justifient un dosage lipidique dès la petite enfance : le taux de cholestérol LDL atteint 1,7 à 1,9 g/l vers l'âge de 1 à 2 ans et dépasse souvent 2,8 g/l à l'âge adulte, exposant ces sujets au risque de maladies vasculaires dont la fréquence et la gravité sont liées à un ensemble de facteurs de risques associés (tabac, obésité androïde, hypertension artérielle, diabète).

Une forme identique, dite polygénique, ne correspond à aucune transmission identifiée. Elle paraît commune (0,8 % de la population générale).

On décrit une variété associant une hypertriglycéridémie modérée (type IIb).

Diagnostic

1. Évoqué sur les dépôts extra-vasculaires de cholestérol : arc cornéen (gérontoxon), angle interne de la paupière (xanthélasma), dépôts tendineux (xanthomes). Les xanthomes plans cutanés sont caractéristiques de la forme homozygote.
2. Souvent révélé par l'exploration des collatéraux ou descendants de patients connus.

Explorations

1. Cholestérol total supérieur à 3 g/l, pouvant atteindre 6 g/l ou plus dans la forme homozygote.
2. Augmentation importante de la fraction liée aux LDL.
3. Triglycérides normaux, sérum clair à jeun (sauf dans la variété IIb).
4. Dépistage des lésions athéromateuses : voir Athéromatose, p. 461 et Facteurs de risque cardiovasculaire, p. 461.

Traitement

Voir Traitement des hyperlipoprotéinémies, p. 953.

1. L'objectif thérapeutique est fonction du nombre de facteurs de risques présents associés à une hypercholestérolémie :

- a) absence de facteur de risque : cholestérol LDL < 2,2 g/l (5,7 mmol/l) ;
- b) un facteur de risque : cholestérol LDL < 1,9 g/l (4,9 mmol/l) ;
- c) deux facteurs de risque : cholestérol LDL < 1,6 g/l (4,1 mmol/l) ;
- d) plus de deux facteurs de risque : cholestérol LDL < 1,3 g/l (3,4 mmol/l) ;
- e) présence d'antécédents de maladie cardiovasculaire avérée ou risques équivalents : cholestérol LDL < 1 g/l (2,6 mmol/l).

2. Ces objectifs ne sont pas applicables à l'hypercholestérolémie familiale où le risque vasculaire élevé justifie un traitement plus précoce.

HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE FAMILIALE OU ENDOGÈNE

Syn : hyper-prébétalipoprotéinémie de type IV, hyper-VLDLémie. La plus fréquente des hypertriglycémies (10 % des hommes en seraient atteints). Association à l'obésité, le diabète de type 2, l'alcoolisme qui favorisent la synthèse des VLDL.

Diagnostic

Rarement évoqué devant des dépôts lipidiques (arc cornéen, xanthélasma, xanthomes éruptifs).

Explorations

1. Sérum trouble ou lactescent à jeun. Triglycérides supérieurs à 2 g/l.
2. Cholestérol total normal ou modérément élevé.

Complications

Pancréatite aiguë dans les formes majeures. Les autres complications, en particulier cardiovasculaires, sont dépendantes des facteurs associés (obésité, diabète, hypertension artérielle).

Traitement

Principalement diététique (voir Régime des hyperlipoprotéinémies, p. 453). Le type IV est dépendant soit du surpoids (régime hypocalorique), soit des sucres à absorption rapide, soit de l'alcool (diminuer ou supprimer le nutriment incriminé). Associer une activité physique qui a un effet hypotriglycéridémiant.

Si le régime est mal suivi ou inefficace, un hypolipémiant de la classe des fibrates peut être ajouté.

HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIES EXOGÈNES

Syn : hyperchylomicronémies (type I). Hypertriglycéridémies exogènes et endogènes (type V). Elles sont très rares, transmises selon un mode autosomal récessif et n'exposent pas aux complications athéromateuses. L'excès de triglycérides résulte d'un défaut de catabolisme des chylomicrons, par un déficit en lipoprotéine lipase, ou en cas d'apoprotéine CII (voir p. 1703).

Diagnostic

Évoqué en présence de xanthomes éruptifs, de crises douloureuses abdominales souvent à la suite d'un repas riche en graisses, d'une hépato-splénomégalie stéatosique, d'accès de pancréatite aiguë ou subaiguë, observés habituellement dans l'enfance.

Explorations

1. Sérum lactescent, augmentation du taux des triglycérides parfois considérable.
2. Cholestérol normal (type I) ou supérieur à 5 g/l (type V).

Traitement

Uniquement diététique. L'objectif est de maintenir une triglycémie inférieure à 10 g/l. Le régime est pauvre en graisses (type I) ou en graisses et en glucides (type V), et adjonction de triglycérides à chaîne moyenne ou courte (voir p. 349). Ce traitement est difficile à suivre en pratique.

Pour le type V, un traitement médicamenteux par fibrates (p. 159) ou huile de chair de poisson (p. 189) peut être associé.

HYPERLIPOPROTÉINÉMIE MIXTE

Syn : hyperlipoprotéinémie type III de Fredrickson. Très rare. Elle résulte d'un ralentissement du catabolisme des VLDL, lié à un défaut de captation de l'apoprotéine E (voir p. 1703).

Diagnostic

1. Xanthomas tubéreux jaune orange de plis palmaires (pathognomoniques).
2. Manifestation d'athérome coronarien, des carotides ou des membres inférieurs.

Explorations

1. Sérum opalescent à jeun.
2. Augmentation des triglycérides et du cholestérol total.
3. Bande anormale (broad-bêta) sur l'électrophorèse des lipoprotéines.

Traitement

Similaire aux hypercholestérolémies pures de type II b, mais grande sensibilité aux régimes et aux dérivés des fibrates.

ABAISSMENT ISOLÉ DES HDL

Rare. Un taux faible de cholestérol HDL ($< 0,35$ g/l) constitue un facteur de risque de maladies cardiovasculaires ischémiques quand les triglycérides sont augmentés. Il existe deux formes de HDL, les HDL-2 et les HDL-3. La forme HDL-2 est la fraction lipidique la plus protectrice. Transmission autosomique récessive et polygénique.

Diagnostic

Dosage de la fraction HDL par précipitation (voir Explorations des lipoprotéines, p. 1704).

Traitement

1. Diététique. Nécessite le maintien d'une ration lipidique normale, autour de 30 à 35 % de la ration calorique totale, d'un apport d'acides gras saturés, et d'une quantité modérée d'acides gras poly-insaturés. Une consommation quotidienne d'huile d'olive riche en anti-oxydants augmente la fraction HDL. Il faut maintenir une petite dose quotidienne d'alcool.

2. Médicamenteux. Certains fibrates, surtout le gemfibrozil ainsi que les statines augmentent de 10 % le taux de cholestérol HDL.

SITOSTÉROLÉMIE

Syn : phytostérolémie. Erreur congénitale exceptionnelle du stockage des stérols aboutissant à l'accumulation de stérols d'origine végétale et de cholestérol. Serait due à une absorption intestinale excessive et anormale des stérols. Transmise sur un mode autosomique récessif.

Diagnostic

Xanthomes tendineux et tubéreux, accidents coronariens précoces.

Explorations

Hypercholestérolémie trop peu importante. Accumulation de stérols végétaux (bêtasitostérol, campestérol) dans le sang, les globules rouges et les tissus affectés.

Traitement

Régime pauvre en stérols d'origine végétale ou provenant de crustacés. Cholestyramine, ézetimibe.

SYNDROME MÉTABOLIQUE

Combinaison de facteurs de risques cardiovasculaires, sans autonomie nosologique réelle. Leur cumul est associé à un risque cardiovasculaire élevé.

Diagnostic

Caractérisé par la présence d'au moins trois critères :

1. Augmentation du tour de taille > 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme.
2. Triglycérides > 1,50 g/l.
3. Concentration de cholestérol HDL < 0,40 mg/l chez l'homme et 0,50 g/l chez la femme.
4. Pression artérielle \geq 130/85 mm Hg.
5. Glycémie à jeun \geq 1,10 g/l.
6. Microalbuminurie \geq 28,8 mg/24 h.

Traitement

1. Mesures diététiques (voir Régime de restriction énergétique, p. 454) et d'activité physique.
2. Traiter individuellement chaque facteur de risque.

OBÉSITÉ

Maladie caractérisée par un excès de masse grasse. Dans les pays à haut niveau de vie, cette masse grasse représente 10 à 15 % du poids chez l'homme et 20 à 25 % chez la femme. La mesure de la masse grasse se fait couramment par impédance.

L'indice de Quetelet (poids/carré de la taille, poids en kg, taille en mètre) s'exprime en kg/m^2 et permet de classer les sujets : poids normal < 25 ; surpoids et complications métaboliques possibles entre 26 et 30 ; obésité modérée ou commune entre 30 et 35 ; obésité sévère entre 35 et 40 ; obésité massive ou morbide si 40 et plus.

Distinguer de l'obésité les dystrophies lipomateuses, telles que la maladie de Dercum, adipose douloureuse tronculaire, respectant les extrémités ; la lipodystrophie progressive, ou syndrome de Barraquer-Simons, qui associe une adipose de la moitié inférieure du corps à une atrophie du tissu adipeux de la moitié supérieure ; l'adéno-lipomatose symétrique, ou syndrome de Launois-Bensaude, faite de tumeurs lipomateuses, multiples et symétriques ; le syndrome de Prader-Willi, maladie génétique, caractérisée par une mutation du gène ou du récepteur de la leptine.

Diagnostic

1. Retracer le mode de constitution de l'excès pondéral en établissant une courbe de poids.

2. Procéder à une enquête alimentaire en définissant les apports habituels sur une période minimale de trois jours. Rechercher un dérèglement du comportement alimentaire (hyperphagie, grignotage, crises de boulimie, voir p. 1259).

3. Rechercher des antécédents personnels et familiaux d'obésité et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, dyslipidémies, hypertension artérielle, tabagisme).

4. Préciser le degré de sédentarité ou d'activité physique.

5. Évaluer les facteurs psychologiques (motivation, tendance dépressive associée).

6. Calculer l'indice de masse corporelle (indice de Quetelet), et s'assurer que l'excès de poids est la conséquence d'une augmentation de la masse grasse en recherchant les éventuelles variations des autres compartiments (œdèmes, hypertrophie musculaire de certains sportifs).

7. Apprécier la répartition du tissu adipeux par l'inspection et le tour de taille (> 90 cm chez la femme et > 100 cm chez l'homme). Il est corrélié à la masse de graisse abdominale et représente un facteur de risque métabolique et cardiovasculaire indépendant de la corpulence.

Explorations

1. Glycémie à jeun, triglycérides, cholestérol total et HDL, calcul du cholestérol LDL (voir Explorations des lipoprotéines, p. 1704), uricémie et TSH ultra-sensible (chez une femme de plus de 50 ans).

2. Mesure de la masse maigre et de la masse grasse par impédance.

Facteurs de morbidité associés

1. Métaboliques, très fréquents, à rechercher systématiquement :

- a) diabète de type 2, présent chez 30 % des patients obèses ;
- b) hypertriglycéridémie (30 % des cas) habituellement modérée ;
- c) cholestérol LDL souvent normal, cholestérol HDL abaissé ;

d) hyperuricémie rarement compliquée de crises de goutte ou de lithiase urinaire. Justifie un traitement spécifique au cours de l'amaigrissement chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de goutte ou de lithiase.

2. Cardiovasculaires :

a) hypertension artérielle, fréquente chez l'obèse. L'amaigrissement peut suffire à la contrôler ;

b) l'angor et l'infarctus du myocarde sont plus fréquents dans les obésités abdominales en « pomme » que dans celles en « poire » (appréciées par le rapport taille/hanche ou le tour de taille). L'obésité est un facteur de risque indépendant d'insuffisance coronarienne.

3. L'obésité aggrave l'arthrose des hanches, des genoux et du rachis lombo-sacré, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance respiratoire. Elle réduit la capacité vitale et la compliance pulmonaires, et peut contribuer à des complications spécifiques : syndrome des apnées du sommeil, syndrome de Pickwick dans les obésités sévères avec somnolence, hypoxie, hypercapnie, polyglobulie et risque de mort subite.

Traitement

1. *Définir un projet thérapeutique* : fixer un objectif pondéral, déterminer la durée du traitement, prévoir les phases d'amaigrissement et de stabilisation pondérale, évaluer les bénéfices de l'amaigrissement (médicaux, psychologiques et socio-professionnels). Selon les cas, quatre axes principaux sont définis : le maintien du poids, la prévention du gain de poids, la perte de poids et le traitement des complications.

2. *Prescription diététique* (voir Régime de restriction énergétique, p. 454). Un régime trop restrictif (< 1 200 kcal) ne peut être suivi à long terme et expose en dehors du phénomène rebond à la dénutrition et la malnutrition avec des carences et des pertes de masse maigre. En pratique, il existe trois schémas :

a) sujet hyperphage : réduction pondérale d'emblée, puis stabilisation pondérale obtenue par la prescription d'un régime proche de l'alimentation moyenne (1800-2 400 kcal/j) ;

b) sujet normophage : régime modérément restrictif, puis stabilisation pondérale à l'aide de régimes à taux caloriques croissants ;

c) sujet « petit mangeur » : élaboration d'un régime varié et agréable mais... restrictif à vie, entrecoupé de courtes séquences très restrictives pour le faire maigrir.

3. L'amaigrissement et la diminution de la masse maigre entraînent une diminution de la dépense énergétique. Le régime de stabilisation sera à taux calorique inférieur à celui que le patient prenait à poids stable antérieur.

4. *Activité physique* : modérée et régulière, individualisée, et effectuée parallèlement aux mesures diététiques. Elle permet d'augmenter la masse musculaire et la dépense énergétique quotidienne, tout en limitant la perte de masse maigre. L'exercice physique peut améliorer certains paramètres métaboliques (diminution de l'insulino-résistance, augmentation du cholestérol HDL) et la pression artérielle chez l'obèse. En pratique, une marche rapide de 30 minutes par jour, si possible tous les jours de la semaine, est souhaitable. Recommander de se déplacer

à pied le plus possible, d'éviter les transports en commun ou les déplacements en voiture, d'utiliser les escaliers à la place des ascenseurs.

5. *Prescriptions médicamenteuses :*

a) Dans le traitement de l'obésité, l'orlistat (voir p. 266) est le seul médicament autorisé sur le marché français.

b) Les régimes très restrictifs (< 1 400 kcal) doivent être supplémentés en vitamines.

c) Il existe un consensus général sur l'inefficacité et les dangers des diurétiques et des extraits thyroïdiens.

6. *Traitements psychothérapeutiques :* psychothérapie de soutien, psychothérapie spécialisée, thérapie comportementale sont souvent utiles. Une prise en charge psychologique et comportementale fait partie intégrante du traitement. Si nécessaire, une prise en charge spécialisée est réalisée pour une psychothérapie, une psychanalyse, un traitement antidépresseur.

7. *Traitement chirurgical :* lipectomies et liposuccion sont réservées à la correction de défauts localisés non accessibles à une réduction pondérale bien conduite.

Dans les obésités morbides et résistantes à tous les traitements, l'intervention la plus pratiquée est la gastroplastie verticale avec diverses variantes dont la pose d'un anneau de silicone gonflable autour de l'estomac. La perte de poids est en moyenne de 20 à 30 kg les 6 premiers mois ; la morbidité est significativement améliorée ainsi que la qualité de vie. Les effets secondaires sont les vomissements, les carences en certains minéraux et vitamines. La sélection des patients est réalisée par une équipe spécialisée multidisciplinaire et expérimentée.

MAIGREUR

Diminution isolée de la masse adipeuse : à moins de 14 % du poids corporel chez la femme, à moins de 10 % du poids corporel chez l'homme.

Diagnostic

Distinguer :

1. La maigreur constitutionnelle ou sthénique (apparue souvent dès l'enfance, poids stable depuis la fin de l'adolescence ; alimentation riche et variée ; souvent familiale).

2. La maigreur secondaire asthénique, amaigrissement consécutif soit à des troubles digestifs chroniques, une maladie cachectisante, un trouble endocrinien (hyperthyroïdie, diabète insulino-prive), une anorexie mentale, une carence nutritionnelle liée à une ration alimentaire ou insuffisante ou déséquilibrée, à des troubles du comportement alimentaire (exclusions alimentaires par auto-prescription, dénutritions iatrogènes secondaires à un traitement imparfait de l'obésité).

3. Les maigreurs localisées ou lipodystrophies (voir Obésité, p. 960).

4. La maigreur extrême du diabète lipo-atrophique.

5. La maigreur localisée des patients HIV positifs, traités par trithérapie : maigreur du faciès associée à des dépôts graisseux au niveau de la nuque (bosse de bison) et de l'abdomen.

Traitement

1. Maigreurs constitutionnelles : ne traiter que si l'état psychologique du patient l'exige. Régime hypercalorique en partie pâteux, liquide pour faciliter l'ingestion ; orexigènes d'efficacité transitoire. Les neuroleptiques ont un effet de prise de poids, mais ne doivent pas être prescrits en dehors de leur indication propre. Les antidépresseurs peuvent être conseillés dans les états dépressifs associés.

2. Maigreurs secondaires : traitement étiologique.

3. Lipodystrophies : pas de traitement diététique.

4. Diabète lipo-atrophique : traitement diététique, avec ration calorique divisée en 5 repas et correspondant exactement au besoin énergétique individuel.

GOUTTE

Ensemble des manifestations pathologiques liées à l'hyperuricémie. Hyperuricémie primitive, génétique, ou hyperuricémie secondaire à l'insuffisance rénale, à la polyglobulie, aux hémopathies malignes, à la prise de diurétiques thiazidiques, au saturnisme.

Diagnostic

Basé sur :

1. Les accès fluxionnaires intenses, à début brutal et cédant en quelques jours, d'une articulation métatarso-phalangienne. Mais toutes les articulations, en particulier des membres inférieurs, peuvent être touchées.

2. Les tophi (nodules pierreaux et blanchâtres, indolents, sous-cutanés) du pavillon de l'oreille, de la face postérieure des coudes, des extrémités des membres.

3. Les coliques néphrétiques avec élimination de calculs uratiques.

Explorations

1. Hyperuricémie : supérieure à 70 mg/l chez l'homme, à 60 mg/l chez la femme.

2. Présence de microcristaux uratiques dans le liquide synovial.

3. Histologie des tophi.

Principales complications

1. Néphropathie uratique.

2. Goutte poly-articulaire chronique.

Traitement

1. *De l'accès de goutte*

a) Colchicine : 3 à 4 mg le 1^{er} jour et réduction progressive les jours suivants en fonction de l'amélioration.

b) Phénylbutazone (500 mg à 1 g/j), indométacine (150 à 200 mg/j) ne sont prescrits qu'en cas d'intolérance ou d'inactivité de la colchicine ; les corticoïdes ne doivent pas être utilisés.

2. *De l'hyperuricémie*

L'objectif est de maintenir une uricémie à moins de 60 mg/l.

a) Dépresseurs de l'uricosynthèse : allopurinol (200 à 400 mg/j), spécialement indiqués en cas de lithiase ou de néphropathie uratique.

b) Uricosuriques à n'utiliser qu'en l'absence d'insuffisance rénale, de lithiase urique et d'hyperuricurie : probénécide (dose < 2 g/j, incompatibilité avec l'aspirine) peu utilisé aujourd'hui.

3. Mesures diététiques

a) Régime hypolipidique, hypocalorique en cas de surcharge pondérale. Réduit l'uricémie d'environ de 10 mg/l.

b) Régime hypopurinique (intérêt surtout historique compte tenu du traitement médicamenteux) : éviter les ris de veau, sardines, anchois, extraits de viande, œufs de poissons, abats, rognons, saucisses et porc en général, et limiter viandes (gibier), poissons, crustacés, coquillages, petits pois, lentilles, épinards, alcool.

c) Diurèse alcaline (eau de Vichy ou eau carbonatée à 4 g/l).

SCORBUT

Avitaminose C, par privation de tout aliment frais. Exceptionnel en métropole. Également décrit chez le nourrisson exclusivement nourri avec des farines et des laits stérilisés ou conservés, sous le nom de maladie de Barlow.

Attention ! Ne pas confondre Maladie de Barlow et Syndrome de Barlow (p. 486).

Diagnostic

Soupçonné chez l'individu carencé sur :

1. La gingivite avec stomatite hémorragique.
2. Le purpura, les hémorragies digestives, articulaires ou sous-périostées.
3. Les douleurs dans les membres inférieurs.
4. L'atteinte de l'état général (asthénie, anorexie, anémie).

Explorations

1. Anémie hypochrome, normo- ou macrocytaire.
2. Ascorbémie inférieure à 1 mg/l (normalement > 5 mg), ne reflète que les prises récentes et pas le stock réel de l'organisme. L'ascorburie (normalement > 10 mg) est moins intéressante et fonction de l'apport journalier d'acide ascorbique.
3. Test de saturation (épreuve de charge de Harris et Ray) : administrer le soir 300 mg d'acide ascorbique, prélever 20 ml des urines du lendemain matin et chercher si ces 20 ml décolorent immédiatement une solution extemporanée de dichlorophénol-indophénol dans 50 ml d'eau ; sinon recommencer l'administration d'acide ascorbique et examiner de nouveau les urines le lendemain matin, et ainsi de suite les jours suivants jusqu'à décoloration. Déficit en vitamine C : nombre de jours nécessaires \times 300 mg. Le déficit n'est franchement pathologique qu'à partir de 900 mg.

Traitement

1. Curatif : Vitamine C, 1 à 2 g/j pendant 15 jours.
 2. Prophylactique : 60 à 100 mg/j par un apport quotidien de fruits et de légumes frais (voir Tables de composition des aliments, p. 412).
- Ces apports sont majorés chez le fumeur et la personne âgée (+ 40 mg) et chez la femme enceinte ou allaitante (+ 20 mg).

Génétique médicale

par N. Leporrier et D. Germain

CONSEIL GÉNÉTIQUE

Se propose d'informer, avec toute l'objectivité et le tact nécessaires, les couples soucieux d'un risque pour leur descendance, en raison d'antécédents personnels ou familiaux.

Modalités

1. Première étape : définir la nature du risque en s'aidant des moyens nécessaires pour l'établissement d'un diagnostic précis du cas « index ».

2. Deuxième étape : évaluer la gravité de l'affection et estimer le risque en fonction du mode de transmission de la maladie et de la situation du couple sur l'arbre généalogique.

3. Troisième étape : infirmer ou affirmer ce risque en procédant à des examens du cas « index » et de la famille. Selon la nature de la maladie, les arguments en faveur d'une affection génétique proviennent de données cliniques, biologiques, ou d'imagerie, et débouchent vers un test génétique à visée diagnostique (caryotype, génétique moléculaire), soumis à un consentement éclairé du patient. Ces permettent soit de rassurer, soit de confirmer le risque de transmission et parfois de proposer un diagnostic prénatal.

Attention ! Seul le patient, ou le couple, est autorisé à informer les proches. À défaut, il peut indiquer les coordonnées des membres de sa famille à l'Agence de la biomédecine qui se chargera de les contacter.

4. Quatrième étape : envisager un diagnostic prénatal, en précisant au couple ses possibilités, ses limites, sa fiabilité, ses risques et ses conséquences.

Tests présymptomatiques

Il est possible aujourd'hui pour plusieurs maladies génétiques graves qui surviennent tardivement au cours de la vie, comme la chorée de Huntington, de connaître le statut génétique d'un individu avant même que les signes cliniques ne soient apparus. Une personne qui s'engage dans une telle démarche doit être accompagnée avant, pendant et après le résultat du test. En France, seules sont autorisées à prendre en charge ces diagnostics présymptomatiques des équipes agréées par l'Agence de la biomédecine.

ANOMALIES GÉNIQUES

Concernent directement les gènes nucléaires et ne sont donc pas visibles sur un caryotype, mais sur une étude de la molécule d'acide désoxyribonucléique extraite des noyaux ou d'acide ribonucléique (voir p. 1767). Une altération dans un gène (mutation) peut compromettre la transcription de ce gène en ARN qui provoque soit une perte de fonction, soit un gain de fonction de la protéine traduite, conduisant à une maladie génétique.

Tous les gènes, à l'exception de ceux sur les chromosomes X et Y, sont présents en double exemplaire dans chacune de nos cellules. Certaines maladies s'expriment lorsqu'un seul des deux gènes est muté, ce sont des maladies de transmission dominante (un parent hétérozygote atteint, risque de transmission de 1/2 ou parents sains et néomutation). Lorsque les deux gènes sont mutés, ce sont des maladies de transmission récessive (parents hétérozygotes sains, risque de transmission de 1/4).

Des exemples de maladies génétiques fréquentes sont présentés dans le tableau 166.

Tableau 166. — Exemples de maladies génétiques fréquentes.

MALADIE*	FRÉQUENCE (POPULATION FRANÇAISE)	MODE DE TRANSMISSION	GÈNES(S) LOCALISATION CHROMOSOME (RÔLE)
Hémochromatose de type I	1/200	Récessif autosomique	HFE en 6p21.3 (absorption du fer)
Mucoviscidose	1/3 000	Récessif autosomique	CFTR en 7q31.2 (canal chlore)
Myopathie de Duchenne	1/3 000 garçons	Récessif lié à l'X	Dystrophine en Xp21.2 (protéine structure muscle)
Maladie de Steinert	1/25 000	Dominant autosomique	DMPK en 19q13.2 (protéine kinase)
Syndrome X fragile	Garçon 1/4 000 Fille 1/8 000	Dominant lié à l'X	FMR1 en Xq27.3 (protéine de liaison à l'ARN)
Chorée de Huntington	1/5 000	Dominant autosomique	Huntingtine en 4p16.3
Amyotrophie de Charcot-Marie- Tooth	1/2 500	Récessif autosomique Récessif lié à l'X Dominant autosomique	15 gènes connus
Amyotrophie spinale infantile	1/6 000	Récessif autosomique	SMN1 en 5q12.2

* Voir chacune de ces maladies.

MALADIES MITOCHONDRIALES

Syn : cytopathies mitochondriales. Elles résultent de mutations affectant le fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale et entraînent une maladie à expression souvent musculaire ou neurologique. Les mutations en cause concernent l'ADN nucléaire ou l'ADN mitochondrial. La transmission des premières est mendélienne, celle des secondes exclusivement maternelle (par le cytoplasme ovulaire).

Diagnostic

Difficile, doit être évoqué devant des signes inhabituels par leur association ou non explicables par une cause évidente (voir tableau 167).

Explorations

1. Dosages sanguins : rapports des concentrations lactate/pyruvate, bêta-hydroxybutyrate/acétate, après épreuve d'effort chez l'adulte, ou charge glucosée chez le petit enfant.

2. Spectro-RMN : possibilité de quantification des produits organiques en excès (lactate, glutamate...) dans les organes (cerveau, muscle).

3. Biopsie musculaire : microscopie optique et électronique, dosage des enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale.

4. Diagnostic moléculaire sur ADN nucléaire ou mitochondrial.

Tableau 167. — Maladies mitochondriales.

MALADIE	SYMPTÔMES
Syndrome ophtalmoplégie externe chronique et progressive	Mouvements des yeux lents associés à un ptosis Évolution progressive
Syndrome de Kearns	Ophtalmoplégie externe progressive (PEO), rétinite pigmentaire, ptosis, bloc de conduction cardiaque. Faiblesse musculaire proximale, ataxie, endocrinopathies, démence, surdité
Syndrome de Pearson	Affecte les nouveau-nés Anémie sidéroblastique, insuffisance pancréatique Évolue vers un syndrome de Kearns en cas de survie
Syndrome MELAS (<i>Mitochondrial, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Strokes</i>)	Expression clinique précoce sévère ou tardive Migraine, vomissements, hémiparésie, hémianopsie, cécité corticale, accidents vasculaires cérébraux, faiblesse musculaire, myoclonies, surdité, cardiomyopathie, diabète
Syndrome MERFF (<i>Myoclonic Epilepsy, Ragged Red Fibers</i>)	Expression chez l'enfant ou l'adulte Myoclonies, épilepsie, ataxie, démence, surdité, atrophie optique, neuropathie
Syndrome de Leigh	Myopathie, encéphalopathie nécrosante Début précoce, hypotonie, problèmes respiratoires, spasticité, retard psychomoteur, nystagmus
Neuropathie optique héréditaire (maladie de Leber)	Affecte plus souvent les hommes entre 20 et 30 ans Baisse rapide de l'acuité visuelle, bilatérale. Micro-angiopathies puis atrophie du nerf optique. Troubles neurologiques et psychiatriques variés

MALADIES MULTIFACTORIELLES

Résultent de l'interaction entre plusieurs gènes et des facteurs environnementaux (alimentation, qualité de l'air...). Elles surviennent plus fréquemment que ne le voudrait le hasard au sein d'une même famille impliquant plusieurs gènes de prédisposition.

1. Malformations congénitales : sténose du pylore, non-fermeture du tube neural (spina bifida), fente labio-palatine.

2. Maladies : diabète, hypertension artérielle, coronaropathies, polyarthrite rhumatoïde, certains cancers, etc.

PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AUX TUMEURS

Si la majorité des cancers (60 %) sont sporadiques, certains résultent de mutations de gènes nécessaires à la vie normale des cellules.

1. Dans le cas de gènes dits oncogènes, il suffit d'une mutation d'une des deux copies pour engendrer la prolifération cellulaire.

2. Dans le cas de gènes dits suppresseurs, les deux copies doivent être mutées pour entraîner un dérèglement de la cellule. La récurrence familiale de certains cancers a permis à G. Knudson de formuler l'hypothèse de gènes de prédisposition au cancer transmis, comme des gènes dominants, de parent à enfant sans trouble particulier. Le cancer apparaît lorsque la seconde copie normale du gène mute dans une cellule cible.

Des exemples de cancers à prédisposition génétiques sont présentés dans le tableau 168.

Tableau 168. — Exemples de cancer à prédisposition héréditaire.

TYPE DE CANCER	GÈNE	LOCALISATION
Rétinoblastome	<i>Rb</i>	13q14
Cancer colique avec polyposé colique familiale	<i>APC</i>	5q21
Neurofibromatose de type I	<i>NF1</i>	17q11.2
Tumeurs de Wilms	<i>Wt1</i>	11p13
Cancer du sein	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	17q21
Syndrome de Li Fraumeni	<i>P53</i>	17p13.1
Néoplasies endocriniennes multiples	<i>MEN1</i> <i>MEN2</i>	11q13 10q12
Cancer colique HNPCC ou syndrome de Lynch	<i>hMLH1</i> <i>hMSH2</i>	3p21 2p15

I. ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

QUAND DEMANDER UN CARYOTYPE ?

Technique du caryotype : voir p. 1765.

I. AVANT LA NAISSANCE

Le diagnostic prénatal est proposé aux femmes à risque élevé d'avoir un fœtus avec une anomalie chromosomique.

Indications

1. Dépistage révélant un risque de trisomie 21 fœtale supérieur à 1/250.
2. Anomalie cytogénétique équilibrée chez l'un des deux parents.
3. Signes d'appel échographiques (malformations, retard de croissance ou anomalie de quantité du liquide amniotique).
4. Antécédent d'anomalie chromosomique déséquilibrée concernant une grossesse antérieure.

II. APRÈS LA NAISSANCE

Indications

1. Chez tout enfant ayant un retard staturo-pondéral avec hypotonie, un retard psychomoteur ou des troubles du comportement surtout lorsque coexistent des malformations de la face, des membres ou des organes internes.
2. En période pubertaire devant un impubérisme, une aménorrhée primaire, une gynécomastie associée ou non à des anomalies de taille.
3. En période post-pubertaire devant une infertilité, des anomalies du spermogramme, aux couples dont la femme fait des avortements spontanés précoces répétés.
4. Chez les collatéraux et descendants d'un patient porteur d'une anomalie équilibrée ou chez les ascendants d'un patient porteur d'une translocation déséquilibrée.

PRINCIPALES ANOMALIES CYTOGÉNÉTIQUES CONSTITUTIONNELLES

Elles affectent toutes les cellules de l'organisme, parfois en mosaïque.

I. TRISOMIE 21

Syn : syndrome de Down. Risque leucémique accru ($\times 20$).

Diagnostic

1. Prénatal. Dépistage basé sur un calcul de risque (seuil 1/250) fonction de l'âge maternel, de la mesure de l'épaisseur de la clarté nucale à 12 semaines (fonction de la longueur cranio-caudale) et les taux sériques maternels de marqueurs biochimiques du premier trimestre (bêta-hCG, PAPP-A, dépistage combiné) ou du second trimestre (de bêta-hCG, œstriol non conjugué, et/ou alpha-fœtoprotéine, dépistage séquentiel intégré).
2. Post-natal. Hypotonie, visage rond, plat, fentes palpébrales obliques haut et en dehors, oreilles petites, nuque plate, pli palmaire

transverse, malformations cardiaques et digestives associées. Retard psychomoteur constant.

II. TRISOMIE 18

Décès précoce (95 %) par malformation cardiaque associée.

Diagnostic

1. Prénatal. Évoqué par échographie (retard de croissance intra-utérin, membres recroquevillés et mains en position fermée), et suspecté sur l'abaissement de l'œstriol et l'hCG maternels.

2. Post-natal. Hypotrophie, oreilles faunesques, microrétrognathisme, saillie occipitale, chevauchement digital, pieds en « piolet », bassin étroit, malformations cardiaques, rénales.

III. TRISOMIE 13

Décès habituel en quelques semaines.

Diagnostic

1. Prénatal. Évoqué par échographie (malformations cérébrales, bec-de-lièvre, hexadactylie).

2. Post-natal. Aspect de « gueule de loup », fente labio-palatine bilatérale, front fuyant, microphthalmie, hexadactylie, malformations viscérales : cerveau, cœur (80 % des cas), appareil urinaire (30 à 50 % des cas), appareil digestif.

IV. MONOSOMIE 5P

Survie habituelle, mais handicap psychomoteur majeur.

Diagnostic

1. Chez un nourrisson : cri caractéristique (cri du chat), microcéphalie, visage lunaire, hypertélorisme, hypotonie.

2. Chez le grand enfant : visage étroit, petite mandibule, effacement des angles maxillaires, retard mental sévère.

V. SYNDROME X FRAGILE

Lié à une fragilité de l'extrémité du bras long du chromosome X, difficile à mettre en évidence par cytogénétique conventionnelle. On recherche aujourd'hui cette fragilité Xqfra par biologie moléculaire, les mutations sont des expansions instables d'une répétition d'un trinucléotide situé en amont du gène *FMR1* (*fragile X mental retardation*). Transmission dominante liée à l'X, peut atteindre les filles comme les garçons mais de façon moins intense. La transmission est exclusivement maternelle, l'expansion augmente d'une génération à l'autre.

Diagnostic

Évoqué devant un garçon avec un retard mental (de modéré à sévère), un faciès allongé, un front large, de grandes oreilles, des mâchoires proéminentes et une macro-orchidie.

VI. SYNDROMES MICRODÉLÉTIONNELS

Grâce aux techniques de haute résolution et d'hybridation in situ (FISH), un nombre de plus en plus important de syndromes jusque-là inexplicables sont attribués à des délétions sub-microscopiques ou microdélétions. Ces techniques doivent être employées lorsque les signes cliniques évoquent l'un de ces syndromes (voir tableau 169).

Tableau 169. — Syndromes microdélétionnels.

SYNDROME	SIGNES ÉVOCATEURS	DÉLÉTION
de Williams et Beuren	Sténose supra valvulaire (aortique, pulmonaire), hypercalcémie néonatale, dysmorphie faciale	7q11.2
de Langer Giedion	Cheveux rares, nez en poire, épiphyses en cônes, exostoses multiples	8q24.1
d'Angelman	Retard mental sévère, rires et sourires immotivés, épilepsie, ataxie discrète dysmorphie	15q11
de Prader Willi	Hypotonie néonatale, hypogénitalisme, obésité par hyperphagie, retard mental modéré, scoliose	15q11
de Miller-Dieker	Lissencéphalie type 1 (agyrie, pachygyrie), épilepsie, dysmorphie faciale, retard psychomoteur sévère	17p13.3
de Smith Magenis	Troubles du comportement, agressivité, retard mental modéré, troubles du sommeil, dysmorphie discrète	17p11.2
de Digeorge	Cardiopathie conotruncale, hypocalcémie, hypoplasie thymique, dysmorphie faciale, fente palatine	22q11.2

SYNDROME DE TURNER

Syn : monosomie X totale ou en mosaïque (45,X/46,XX). Petite taille et dysgénésie gonadique 1/2 500 nouveau-nés de sexe féminin.

Diagnostic

1. Pendant la vie fœtale : hygroma, hydrops.
2. À la naissance : lymphœdème, petite taille.
3. À l'adolescence : absence de puberté, aménorrhée primaire.
4. Chez l'adulte : stérilité.

Complications

Cardiaques : troubles du rythme (QT long), risque de rupture d'anévrisme aortique. Déficits sensoriels auditifs et visuels. Difficultés d'apprentissages ; intelligence le plus souvent normale.

Traitement

Déficit statural : hormone de croissance. Insuffisance ovarienne : œstrogènes, puis œstroprogestatifs à l'âge adulte. Grossesse possible après fécondation in vitro avec donneuses d'ovocytes.

SYNDROME DE KLINEFELTER

Syn : orchidodystrophie polygonosomique.

Diagnostic

1. Dans la petite enfance, souvent fortuit ou évoqué devant une micro-orchidie, rarement devant un micropénis.
2. À l'adolescence, y penser devant une gynécomastie bilatérale et indolore surtout si elle est associée à une micro-orchidie.
3. À l'âge adulte, devant une stérilité et une azoospermie.

4. Le développement psychomoteur est le plus souvent normal. Les difficultés prédominent sur le langage et à l'apprentissage de la lecture.

Explorations

1. FSH élevée, testostérone normale ou basse.
2. Caryotype = 47XXY homogène ou en mosaïque (47,XXY/46,XY).

Traitement

1. Lors d'un diagnostic précoce, une prise en charge orthophonique, psychomotricienne et psychologique améliore les difficultés d'apprentissage. La gynécomastie requiert souvent une mastectomie.

2. Dès l'adolescence un traitement substitutif par la testostérone (voir Androgènes, p. 32) (IM) a des effets bénéfiques sur les performances musculaires, le tonus, le psychisme et la libido.

3. La stérilité peut être prise en charge : recueil du sperme par biopsie testiculaire, pour une utilisation lors d'une fécondation in vitro avec injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes.

Tsunami

II. MALADIES GÉNÉTIQUES MENDÉLIENNES

SIGNES ÉVOCATEURS D'UNE MALADIE HÉRÉDITAIRE DU MÉTABOLISME À LA PÉRIODE NÉONATALE

Voir tableau 205, p. 1434.

ALCAPTONURIE

Déficit enzymatique en activité homogentisate 1,2-dioxygénase (HGO) dans le foie résultant en une accumulation d'acide homogentisique et ses métabolites dans le plasma, les tissus conjonctifs et les urines. Transmission autosomique récessive. La plupart des patients sont hétérozygotes composés pour des mutations privées du gène *HGO* situé en 3p2 et comportant 14 exons.

Diagnostic

1. Coloration foncée des urines laissées à l'air libre.
2. Pigmentation variable des sclérotiques et du cartilage des oreilles (ochronose) après l'âge de 30 ans.
3. Rachialgies.

Explorations

Élévation de l'acide homogentisique plasmatique et urinaire (spectrométrie de masse).

Complications

Pincement, calcifications et fusions des disques intervertébraux. Arthropathie. Lithiase rénale. Lithiase prostatique. Atteinte valvulaire cardiaque. Calcifications des artères coronaires.

Traitement

Contrôle de la douleur. Surveillance des complications cardiaques, rénales et prostatiques. La nitisinone (autorisée par la FDA pour le traitement de la tyrosinémie de type I), qui inhibe l'enzyme produisant l'acide homogentisique, a été proposée comme traitement potentiel mais n'a pas fait l'objet d'essais cliniques contrôlés.

CYSTINOSE

Défaut du transport de la cystine à travers la membrane lysosomale avec accumulation de cystine libre dans les lysosomes de nombreux tissus, en particulier les reins. Incidence : 1/200 000. Transmission autosomique récessive. Le gène *CTNS*, localisé sur le chromosome 17p13 comporte 12 exons. Une délétion de 57 kb, mutation la plus commune, est décelée chez environ la moitié des patients européens et américains. Le trouble métabolique primaire demeure mal identifié.

Diagnostic

1. Cystinose néphropathique classique (forme infantile) : révélée vers l'âge de 6 mois à 1 an par un syndrome de Fanconi avec aminoacidurie et glycosurie polyurie, polydipsie, rachitisme, retard statural, hypothyroïdie et photophobie.
2. Une forme atténuée d'évolution plus lente existe chez l'adolescent, marquée par une hypothyroïdie, un diabète sucré, un retard pubertaire, parfois d'une hépatosplénomégalie.

3. Une forme sans atteinte rénale, de découverte souvent fortuite, s'observe à l'âge adulte.

Explorations

1. Dosage de la cystine dans le culot leucocytaire (> 100 fois les valeurs normales) apportant la certitude diagnostique.
2. Diagnostic moléculaire par génotypage du gène *CTNS*.
3. Signes biologiques d'insuffisance tubulaire proximale : amino-acidurie généralisée, acidose chronique, hyponatrémie, hypokaliémie et hypophosphorémie par perte rénale de sodium et potassium, et phosphore.
4. Mise en évidence de cristaux de cystine dans la cornée (examen à la lampe à fente) et dans la moelle osseuse (myélogramme).
5. Mise en évidence d'une rétinopathie existant dès la naissance à l'examen du fond d'œil.
6. Lésions tubulo-interstitielles puis glomérulaires à la biopsie rénale.
7. Diagnostic prénatal possible.

Principales complications

1. Possibilité de décès précoce par déshydratation et troubles hydro-électrolytiques dus au syndrome de Fanconi. Retard statural sévère.
2. Insuffisance rénale chronique atteignant le stade terminal vers l'âge de 10 ans. Le traitement actuel a transformé une maladie létale à l'âge pédiatrique en une maladie chronique multisystémique avec myopathie vacuolaire, troubles de la déglutition, insuffisance respiratoire, endocrinopathie et rétinopathie.

Traitement

1. Mesures symptomatiques importantes : supplément d'eau, de sodium, de potassium, bicarbonate et phosphate. Apport de 1,25-dihydroxycholecalciférol. L'indométacine réduit les pertes rénales en eau, potassium et sodium.
2. La cystéamine semble avoir un effet favorable sur les dépôts de cystine.
3. Au stade d'insuffisance rénale terminale, dialyse et transplantation ; la maladie ne se reproduit pas sur le greffon, mais l'atteinte oculaire et le nanisme ne sont pas influencés.

CYSTINURIE

Due à un défaut du transport de la cystine et des acides aminés dibasiques à travers les cellules épithéliales de l'intestin et du tubule rénal. Prévalence : 1/7 000. Transmission autosomique récessive. La cystinurie de type I est due à des mutations du gène *SCL3A1*. Récemment, deux syndromes des gènes contigus dus à des microdélétions du chromosome 2p21 avec cystinurie ont été décrits. L'hypotonie du syndrome hypotonie-cystinurie peut être attribuée à la délétion du gène *PREPL*.

Diagnostic

Formation dès l'enfance de lithiases récidivantes liées à la faible solubilité de la cystine, radio-opaques dans le tract urinaire.

Explorations

Réaction de Brand positive dans l'urine. Chromatographie des acides aminés urinaires : élimination excessive de cystine, lysine et arginine. Analyse des calculs : cystine.

Traitement

Diurèse forcée. Alcalinisation des urines. Régime pauvre en acides aminés soufrés.

MALADIE DE HARTNUP

Défaut d'absorption des acides aminés neutres au pôle apical (bordure en brosse) des cellules du tubule proximal du rein et de la muqueuse intestinale. Transmission autosomique récessive. Des mutations du gène *SLC6A19* situé au locus 5p15 ont été identifiées.

Diagnostic

Éruption pellagroïde, photosensibilité, ataxie cérébelleuse, retard mental.

Explorations

Amino-acidurie (acides aminés neutres et aromatiques) avec excès de tryptophane et d'indols urinaires.

Traitement

Nicotinamide (50 à 200 mg/j) généralement efficace. Régime riche en protéines afin de compenser la perte d'acides aminés intestinale et urinaire. Éviction de l'exposition solaire.

HISTIDINÉMIE

Déficit enzymatique en histidase (foie et peau). La plus fréquente des erreurs innées du métabolisme au Japon. Transmission autosomique récessive. Chromosome 12q. Mutations du gène *HAL* codant pour l'histidase humaine.

Diagnostic

Affection le plus souvent bénigne et asymptomatique ; occasionnellement difficultés d'apprentissage et/ou troubles du comportement sans lien confirmé avec l'anomalie métabolique.

Explorations

Élévation de l'histidine dans les fluides corporels (sang et urines) et une diminution de l'acide urocanique dans le sang et la peau.

HOMOCYSTINURIE

Due à un bloc sur la voie métabolique de la méthionine au niveau de l'homocystine (déficit en cystathionine synthétase). Transmission autosomique récessive.

Diagnostic

Atteinte oculaire (sub-luxation du cristallin, myopie), vasculaire (complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses), squelettique (ostéoporose, arachnodactylie, scoliose) et nerveuse (retard mental). Risque de confusion avec un syndrome de Marfan.

Explorations

1. Chromatographie des acides aminés : taux élevé d'homocystine dans les urines et d'homocystine et de méthionine dans le sang.

2. Mesure de l'activité enzymatique cystathionine synthétase dans les fibroblastes ou les lymphocytes en culture.

3. Génotypage.

4. Diagnostic prénatal possible par génotypage ou mesure d'activité enzymatique sur les cellules du liquide amniotique.

Traitement

Régime déplété en méthionine et supplémenté en cystine commencé le plus tôt possible. Antiagrégants, éviction des œstrogènes, traitement anticoagulant en période post-opératoire en prévention des thromboses. Certains patients répondeurs sont améliorés par la pyridoxine (vitamine B6).

HYPERGLYCINÉMIE SANS ACIDOCÉTOSE

Caractérisée par l'accumulation de glycine dans les fluides corporels due au déficit d'une des quatre sous-unités du complexe multienzymatique de clivage de la glycine. La plupart des patients sont déficitaires en glycine décarboxylase encore appelée protéine P codée par le gène *GLDC*. Transmission autosomique récessive. À distinguer des hyperglycinémies avec acidocétose survenant au cours des acidémies propionique, méthylmalonique, et isovalérique.

Diagnostic

Révélation néonatale avec léthargie progressive, hypotonie, convulsions de type myoclonique, apnée conduisant rapidement au coma et à la mort à moins que le patient ne soit pris en charge de façon adéquate.

Explorations

1. Dosage simultané de la glycine dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien.

2. Diagnostic anténatal possible (villosités chorales).

LEUCINOSE

Syn : Maladie des urines à odeur de sirop d'érable. Déficit enzymatique en alpha-céto-décarboxylase, deuxième enzyme dans la voie de dégradation des trois acides aminés branchés (leucine, isoleucine, valine) avec accumulation de ces acides aminés et des acides alpha-cétoniques correspondants. Transmission autosomique récessive.

Diagnostic

Enfants atteints normaux à la naissance. Intoxication métabolique débutant vers deux jours de vie, et complétée en quelques jours de troubles graves : léthargie, accès d'hypertonie, mouvements anormaux, convulsions, troubles respiratoires. En l'absence de traitement, décès en quelques semaines. Odeur particulière des urines qui rappelle le sirop d'érable ou le sucre brûlé.

Explorations

Réaction positive des urines à la dinitro-phénylhydrazine qui décèle la présence d'alpha-céto-acides ; la chromatographie des acides aminés du sang démontre l'excès de leucine, isoleucine et valine.

Diagnostic anténatal possible.

Traitement

1. Traitement épurateur d'extrême urgence. Utilisation de mannitol, furosémide et solutés salins hypertoniques.

2. Régime synthétique n'apportant que des quantités limitées de leucine, isoleucine et valine peut éviter les complications neurologiques s'il est institué dès les premiers jours de la vie. L'équilibre métabolique reste néanmoins très précaire, et chaque épisode infectieux ou favorisant le catabolisme engendre une poussée d'acidose sévère, et des séquelles encéphaliques progressives et irréversibles.

PHÉNYLCÉTONURIE

Déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH) responsable de la conversion de la phénylalanine en tyrosine. Fréquence variable selon les ethnies : 1 sur 15 000 naissances dans les populations caucasiennes. Transmission autosomique récessive. La majorité des cas de phénylcétonurie et d'hyperphénylalaninémie sont dus à des mutations du gène *PAH* situé sur le bras long du chromosome 12 en 12q23.2 et codant pour une protéine de 452 acides aminés la phénylalanine hydroxylase qui nécessite la tétrahydrobioptérine (BH₄) comme cofacteur.

Diagnostic

1. Dépistage néonatal systématique en France : permet la mise en place d'un régime approprié prévenant le risque d'hyperphénylalaninémie et ses séquelles encéphaliques.

2. Le tableau classique comprend retard de croissance, microcéphalie, convulsions, retard du développement et retard mental dus à l'accumulation de métabolites toxiques de la phénylalanine, hypopigmentation.

3. Diagnostic anténatal possible.

4. Phénylcétonurie maternelle : l'hyperphénylalaninémie est une cause d'avortement et est tératogène (retard de croissance intra-utérin, dysmorphie faciale, microcéphalie, retard du développement, cardiopathie congénitale et retard mental).

Explorations

1. Test de Guthrie réalisé au 5^e-6^e jour de vie par recueil de gouttes de sang sur un papier buvard, envoyé par la poste au centre de dépistage.

2. En cas de dépistage d'une hyperphénylalaninémie, les explorations nécessaires au diagnostic rapide de la phénylcétonurie sont alors rapidement mises en œuvre.

Traitement

1. Régime dépourvu de phénylalanine (Phényl free 1), donné le plus tôt possible, puis contrôlé par un centre spécialisé. Peut empêcher l'installation de l'encéphalopathie si le diagnostic est porté suffisamment tôt.

2. Phénylcétonurie maternelle : un régime approprié doit être institué avant la conception et poursuivi pendant toute la grossesse pour prévenir ces malformations fœtales.

3. Certains enfants atteints de phénylcétonurie « classique » répondent au BH₄. Le dihydrochloride de saproptérine est efficace. Une enzymothérapie substitutive (phénylammionialyase) est à l'étude pour les non-répondeurs.

HYPERTYROSINÉMIES HÉRÉDITAIRES

Il existe deux variétés qui sont transmises sur le mode autosomique récessif.

I. TYROSINÉMIE HÉRÉDITAIRE DE TYPE I

Syn : tyrosinose hépato-rénale. Dû au déficit en fumaryl-acétoacétate hydrolase (FAH) dans la voie de dégradation de la tyrosine Incidence : 1/2 000 000 (1/1846 dans la région du Saguenay-Lac-St-Jean au Québec). Transmission récessive autosomique. Gène de la FAH situé en 15q23-15q25.

Diagnostic

1. Forme aiguë (canadienne) : début entre 15 jours et 3 mois après la naissance, insuffisance hépatocellulaire avec ictère, hypoglycémie, diarrhées, vomissements, syndrome hémorragique, œdème et ascite, décès rapide en l'absence de transplantation hépatique en urgence.

2. Forme chronique (scandinave) : début plus tardif avec cirrhose, tubulopathie, rachitisme vitamino-résistant, retard de croissance, hypoglycémie, hypokaliémie, plus rarement crises dystoniques et poly-névrite, décès avant 5 ans compliquant un hépato-carcinome ou une infection.

Explorations

1. *Hépatiques* : abaissement des taux de facteurs de la coagulation, y compris du facteur V, chute du taux de prothrombine non corrigée par l'administration parentérale de vitamine K. Hypoalbuminémie. Élévation de l'alpha-fœtoprotéine.

2. *Rénales* : protéinurie, hyperaminoacidurie, glycosurie, diabète phosphaturique, acidose (tubulopathie proximale).

3. *Métaboliques* : accumulation de succinylacétone et d'acide delta aminolévulinique dans les urines. Hypertyrosinémie modérée. Hyper-méthioninémie.

4. Diagnostic anténatal possible : dosage de succinylacétone dans le liquide amniotique prélevé dès la 13^e semaine de gestation, étude enzymatique ou recherche d'une mutation connue.

Traitement

1. Traitement symptomatique de l'insuffisance hépato-cellulaire.

2. Régime pauvre en tyrosine et phénylalanine.

3. Traitement par le NTBC (2-[2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl]-1,3-cyclohexanedione) : inhibiteur de l'enzyme hydroxyphénylpyruvate dioxygénase, en amont de la FAH, le NTBC prévient la formation des métabolites toxiques impliqués dans les lésions hépatiques, rénales et neurologiques.

4. Transplantation hépatique (avant l'apparition d'un hépato-carcinome).

5. Thérapie génique utilisée avec succès dans le modèle murin.

II. TYROSINÉMIE DE TYPE II

Syn : tyrosinose oculo-cutanée, syndrome de Richner-Hanhart. Dû au déficit en tyrosine-amino-transférase cytosolique (hépatique). Plus fréquent en Italie. Transmission récessive autosomique.

Diagnostic

1. Érosions cornéennes (larmolement, rougeur, douleur, photophobie) débutant généralement après la première année de vie.

2. Kératose palmoplantaire non prurigineuse.
3. Retard psychomoteur dans environ 50 % des cas.

Explorations

Très importante hypertyrosinémie et hypertyrosinurie.

Traitement

Régime pauvre en tyrosine et en phénylalanine.

GALACTOSÉMIE

La galactosémie classique (G/G) est due au déficit enzymatique en galactose-1-phosphate-uridyl-transférase (GALT), enzyme permettant la transformation du galactose en glucose. Incidence : 1/30 000 naissances. Transmission autosomique récessive. Gène localisé en 9p13. La mutation Q188R (présente chez 70 % des malades caucasiens) est de mauvais pronostic lorsqu'elle est présente à l'état homozygote. L'allèle Duarte (N314D), très commun, est associé à une réduction d'activité enzymatique *GALT* érythrocytaire de seulement 50 % proche du statut des porteurs sains. La maladie est à distinguer du déficit en galactokinase (GALK), responsable de galactosurie et cataracte.

Diagnostic

1. Début dès la fin de la première semaine de vie. L'exposition au galactose alimentaire entraîne un syndrome toxique chez les nouveau-nés atteints de galactosémie classique :

- a) insuffisance hépatocellulaire avec ictère et hépatomégalie. Troubles de la coagulation ;
- b) mauvaise prise alimentaire avec vomissements, diarrhée et perte de poids. Léthargie et hypotonie ;
- c) un œdème cérébral avec encéphalopathie survient après quelques semaines de vie.

2. Infections graves à *Escherichia coli*.

3. Le diagnostic prénatal (à visée de diagnostic précoce et non d'interruption de grossesse) est possible par mesure de l'activité enzymatique sur les cellules amniotiques cultivées ou les villosités choriales.

Explorations

1. Recherche de signes d'atteinte tubulaire proximale rénale (protéinurie, aminoacidurie, glycosurie). Galactosurie.

2. Mise en évidence du déficit enzymatique par test de Beutler (en fluorescence) et mesure de l'activité enzymatique *GALT* dans les érythrocytes du nouveau-né.

Traitement

Instauration la plus précoce possible d'un régime supprimant le lactose et le galactose de l'alimentation (interdiction du lait de vache et de ses dérivés), qui permet d'éviter ou faire régresser le syndrome toxique néonatal, mais pas le retard psychomoteur ni la cataracte et de l'encéphalopathie, d'où l'importance d'un diagnostic précoce. Supplémentation calcique indispensable.

Des difficultés d'apprentissage scolaire, un retard intellectuel modéré et une cataracte peuvent apparaître au long cours en dépit d'un régime alimentaire bien contrôlé.

GLYCOGÉNOSES

Maladies de surcharge par accumulation de glycogène dans différents tissus. Transmission autosomique récessive, sauf pour la variété la plus fréquente du déficit en phosphorylase-kinase.

Diagnostic

Voir tableau 170.

Explorations

La recherche du déficit enzymatique tend à être remplacée par la mise en évidence des mutations géniques par biologie moléculaire (lymphocytes).

Traitement

1. Dans les formes avec mauvaise tolérance au jeûne : repas fréquents, bicarbonate de sodium, nutrition entérale nocturne à débit constant, suppléments de maïzena crue en fin de repas (après 1 an).
2. Indications rares à une transplantation hépatique.

INTOLÉRANCE HÉRÉDITAIRE AU FRUCTOSE

Due au défaut d'activité enzymatique dans le foie, les reins et l'intestin de l'aldolase B qui catalyse normalement la transformation du fructose en glucose. Incidence : 1/20 000 naissances. Transmission autosomique et récessive. Le gène de l'aldolase B humaine, situé sur le chromosome 9q22, contient 9 exons.

Diagnostic

1. Les nouveau-nés nourris au lait maternel (contenant du lactose un disaccharide de glucose et galactose) n'ont pas de symptômes.
2. Les manifestations apparaissent lors du sevrage et de l'introduction dans l'alimentation du saccharose (contenant du fructose) : nausées, vomissements, sueurs et hypoglycémies lors des repas contenant du sucre ou des fruits. Réaction aiguë plus sévère avec léthargie et parfois convulsions voire coma en cas d'ingestion de quantités massives de sucres. En l'absence de traitement, intoxication chronique avec hépatomégalie, cirrhose et insuffisance hépatocellulaire parfois mortelle. Si un enfant non diagnostiqué survit à la période à risque représentée par le sevrage, il développe un dégoût pour les aliments sucrés au bout de quelques années.

Explorations

1. Fructosurie.
2. Signes d'insuffisance hépato-cellulaire.
3. Tubulopathie proximale (protéinurie, hyperaminoacidurie, glycosurie).
4. L'épreuve de charge en fructose exposant au risque d'hypoglycémie est dangereuse et ne devrait plus être utilisée à l'heure de la biologie moléculaire.
5. Recherche des mutations du gène de l'aldolase B (ADN extrait d'un culot de leucocytes), actuellement la méthode de choix pour confirmer le diagnostic, évitant les anciennes procédures invasives basées sur la mise en évidence du déficit enzymatique après biopsie hépatique ou intestinale.

Tableau 170. — Classification des glycoséoses.

TYPE ET ÉPONYME	DÉFICIT ENZYMATIQUE	ORGANES ATTEINTS	SYMPTÔMES	HISTOIRE NATURELLE	EXAMENS DE LABORATOIRE
Type 1 Maladie de Von Gierke	Glucose-6-phosphatase	Foie, rein, intestin, plaquettes	Hépatomégalie, épisodes d'hypoglycémie avec acidose, retard statural, (syndrome hémorragique), xanthomes	Accès d'acidose parfois mortels. Retard statural et pubertaire	Hypoglycémie et hyperlactacidémie après quelques heures de jeûne, hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie, hyperuricémie, (thrombopathie), absence de réponse au glucagon Diagnostic prénatal
Type 2 Maladie de Pompe (voir p. 987)	Alpha-glucosidase acide (maltase acide)	Muscle, foie, fibroblastes	Cardiomyopathie dans la forme infantile, myopathie des ceintures dans la forme adulte	Mortelle (insuffisance cardio-respiratoire)	Mesure d'activité enzymatique sur les lymphocytes, les fibroblastes en culture et/ou la biopsie musculaire Diagnostic prénatal
Type 3 Maladie de Cori	Amylo-1,6-transglucosidase	Érythrocytes, foie, muscle, leucocytes, fibroblastes	Semblables au type 1, mais atténués. Hypotonie musculaire fréquente. Risque de myocardiopathie	Assez bonne après 4 à 5 ans	Tolérance au jeûne variable, cétonurie, hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie Diagnostic prénatal
Type 4 Maladie d'Andersen (exceptionnelle)	Amylo-1,4-1,6-transglucosidase	Foie, leucocytes, fibroblastes, Diagnostic anténatal	Cirrhose	Mortelle	
Type 5 Maladie de Mac Ardle	Phosphorylase musculaire	Muscle	Chez le jeune adulte : crampes musculaires à l'effort, parfois myoglobininurie	Bonne	Absence d'élévation de l'acide lactique dans le sang veineux de retour après l'effort
Type 6 Maladie de Hers	1. Phosphorylase 2. Phosphorylase-kinase (le plus souvent récessif lié au sexe)	Foie, érythrocytes, leucocytes	Gros foie, parfois retard statural	Bonne	Tolérance au jeûne normale

Les tissus sur lesquels le diagnostic enzymatique est effectué sont en italique.

Traitement

Régime sans fructose (sans fruits ni sucres). Supplémentation en vitamine C.

DÉFICITS DU CYCLE DE L'URÉE

Maladies génétiques rares à l'origine d'une hyperammoniémie plus ou moins permanente et grave. Transmission autosomique récessive hormis le déficit en ornithine carbamyl transférase (OCT) qui a une transmission dominante liée à l'X.

Diagnostic

1. Signes communs : dégoût pour les aliments protéiques, vomissements répétés, épisodes d'ataxie, voire de coma et retard mental. Les formes à révélation néonatale se manifestent à partir du 2^e jour de vie (sauf l'hyperargininémie) et sont gravissimes.

2. Diagnostic prénatal possible.

Explorations

Voir tableau 171.

Une hyperammoniémie peut aussi s'observer au cours des enzymopathies des acides aminés ramifiés, du déficit en pyruvate carboxylase, de l'intolérance aux protéines basiques avec lysinurie, de l'hyperornithinémie, ainsi qu'au cours de certaines affections acquises : détresses respiratoires néonatales, syndrome de Reye, insuffisances hépatocellulaires.

Traitement

Régime hypoprotidique sévère : épuration de l'ammoniaque en urgence, apports caloriques, supplémentation en arginine (dans la citrullinémie et l'acidurie arginino-succinique).

SYNDROME DE LESCH-NYHAN

Syn : Hyperuricémie congénitale. Déficit enzymatique en hypoxanthine guanine phosphoribosyl-transférase (HPRT). Transmission récessive liée à l'X : seuls les garçons sont touchés. Gène localisé en Xq26-q27. Pas d'hétéroogénéité génétique. Le génotypage du gène *HPRT* confirme le diagnostic chez les garçons et détermine le statut d'hétérozygote ou non chez les filles.

Diagnostic

Dans les premières années de vie : retard de développement, atteinte neurologique extrapyramidale (dystonie, choréoathétose) et pyramidale (spasticité, hyperréflexie). Retard mental sévère à profond. Automutilation. Néphropathie interstitielle chronique par dépôts d'acide urique dans les reins. Troubles de croissance osseuse. Arthrite goutteuse.

Explorations

1. Hyperuricémie majeure avec hyperuricurie.

2. La mesure de l'activité HPRT dans le sang, les fibroblastes en cultures ou les lymphoblastes établissent le diagnostic.

3. Possibilité de diagnostic prénatal (uniquement pour les fœtus mâles après diagnostic de sexe fœtal) de préférence par génotypage ou mesure de l'activité enzymatique sur les villosités chorionales ou les cellules amniotiques en culture.

Tableau 171. — Anomalies du cycle de l'urée.

	DÉFICIT ENZYMATIQUE	DIAGNOSTIC	HYPERAMMONIÉMIE	EXPLORATIONS AU LABORATOIRE
Hyperammonniémie de type I	Carbamyl-phosphate synthétase	Apparition précoce, mort fréquente, sinon graves séquelles neurologiques	+++	
Hyperammonniémie de type II	Ornithine carbamyl transférase (OCT) (chromosome X)	1. Apparition précoce et évolution grave chez le garçon 2. Début retardé et évolution intermittente chez la fille (hétérozygote)	+++	Oroticurie
Citrullinémie	Acide arginino-succinique synthétase	Début précoce ou retardé	Modérée ; élevée après les repas	Citrulline en excès (sang, urines, LCR). Acide orotique (urines)
Acidurie arginino-succinique	Arginino-succinase	1. Forme néonatale mortelle 2. Forme à début retardé avec dans la moitié des cas anomalies des cheveux (trichorhexis nodosa).	+++ Post-prandiale	Acide arginino-succinique et citrulline en excès (sang, urine, LCR)
Hyperargininémie	Arginase	Diplegie spastique Retard mental	Variable	Arginine en excès (sang, urines, LCR), cystine, lysine, ornithine en excès (urines). Acide orotique (urines).

Traitement

L'allopurinol permet de réduire l'hyperuricémie et les risques de tophi- et néphrolithiase, mais ne prévient pas l'encéphalopathie ni les troubles comportementaux.

HYPERLACTACIDÉMIES ET ACIDOCÉTOSES CONSTITUTIONNELLES

L'élévation de la lactatémie est un signe majeur des hyperlactacidémies héréditaires, beaucoup plus exceptionnelles que les hyperlactacidémies acquises (anoxie tissulaire, intoxications, maladies modifiant le métabolisme de l'acide lactique).

Principales causes*1. Hyperlactacidémies*

a) Hyperlactacidémies secondaires : aciduries organiques, citrullinémie, défauts d'oxydation des acides gras.

b) Hyperlactacidémies primitives : glycogénose de type 1, déficit en fructose-1,6-diphosphatase, anomalies du carrefour du pyruvate, anomalies du cycle de Krebs, anomalies de la chaîne respiratoire.

2. Acidocétoses constitutionnelles

Secondaires à la production excessive de corps cétoniques (3-hydroxybutyrate et acéto-acétate), dans le diabète insulino-dépendant, diverses acidémies organiques et les hyperlactacidémies congénitales ou secondaires à un défaut d'utilisation périphérique des corps cétoniques (déficit en succinyl-CoA-transférase ou en acéto-acétyl-CoA-thiolase).

L'hypercétonémie peut être associée à une hypoglycémie (troubles du métabolisme du glycogène) ou une hyperglycémie (diabète, acidémies organiques, défaut de la cétolyse).

Diagnostic

Dosages pré- et post-prandiaux des lactates, pyruvates et des corps cétoniques ainsi que de la glycémie et des acides gras libres.

ACIDURIE OROTIQUE

Due au déficit en une protéine, l'uridine monophosphate synthétase, faite de deux enzymes : l'orotate phospho-ribosyl-transférase, et l'orotidine-5-phosphate-décarboxylase. Transmission autosomique récessive.

Diagnostic

Début pendant la très petite enfance associant des infections, un retard de croissance, une anémie, une leucopénie et un retard mental modéré la plupart du temps.

Explorations

Excrétion urinaire excessive d'acide orotique.

Traitement

Uridine.

MALADIE DE GAUCHER

Sphingolipidose caractérisée par un déficit en bêta-glucosidase acide (glucocérébrosidase) responsable de l'accumulation de glucosylcéramide. Les cellules cibles de la maladie de Gaucher de type I sont quasi exclusivement les cellules de

la lignée monocytes-macrophages. Transmission autosomique récessive. Risque accru de développement d'une dysglobulinémie monoclonale (myélome).

Diagnostic

1. Type I : de loin le plus fréquent (95 % des cas). Début après l'âge de 2 ans. Splénomégalie, hépatomégalie. Thrombopénie, anémie et une leucopénie, parfois aggravées par un hypersplénisme. Douleurs osseuses, de nécroses avasculaires, de remodelage osseux et de fractures. Pas d'atteinte neurologique.

2. Type II (*forme infantile*). Début avant l'âge de 6 mois. Hépto-splénomégalie, hypersplénisme et surtout atteinte neurologique sévère. Constamment mortel avant 2 ans.

3. Type III (*forme juvénile*). Début dans l'enfance ou l'adolescence. Correspond à une forme neurologique subaiguë.

4. Diagnostic anténatal possible (surtout type II).

Explorations

1. Mesure de l'activité enzymatique sur les leucocytes du sang.

2. Génotypage du gène *GBA* (chromosome 1).

3. Marqueurs d'activité de la maladie : augmentation sanguine de la ferritinémie, de la chitotriosidase, de la phosphatase acide, de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Traitement

1. Enzymothérapie substitutive (imiglucérase, voir p. 177). L'efficacité thérapeutique est excellente dans le type I sur l'asthénie, les douleurs osseuses, l'hépatosplénomégalie, la thrombopénie et l'anémie, et montre au long cours des résultats partiels sur le remodelage osseux. L'efficacité est moindre dans le type III, nulle dans le type II.

2. Inhibition de la synthèse du substrat (glucosylcéramide) de la bêta-glucosidase acide (miglustat). Indiqué en seconde intention, en cas d'échec ou de contre-indications à l'enzymothérapie substitutive. Sont actuellement en phase d'essais cliniques un biosimilaire (vélaglucérase), une glucocérébrosidase produite dans les plantes (carottes) ainsi qu'un inhibiteur du céramide.

3. Traitement orthopédique des lésions osseuses (notamment nécrose ischémique de la tête fémorale).

MALADIES DE NIEMANN-PICK

Groupe d'affections liées à l'accumulation tissulaire de sphingomyéline (types A et B) ou d'esters du cholestérol (type C).

1. Les formes de types A (1/500 000 naissances) et B (1/200 000 naissances) s'accompagnent d'un déficit en sphingomyélinase.

2. La forme de type C (1/130 000 naissances) est caractérisée par une activité sphingomyélinase normale et s'accompagne de perturbations du métabolisme intracellulaire du cholestérol normalement stimulé par les lipoprotéines de basse densité (LDL) avec diminution de la formation du cholestérol estérifié. Il résulte dans 95 % des cas de mutations du gène *NPC1* (18q11). Parmi les très nombreuses mutations identifiées (> 200), les plus fréquentes sont p.I1061T (20 %), p.1007A (phénotype « variant ») et p.G992W « Nova Scotia » (ancien type D). Les mutations du gène *NPC2* (14q24.3) ne sont observées que dans quelques familles. L'individualisation d'un type D et d'un type E paraît de plus en plus discutable. Transmission autosomique récessive.

Diagnostic

1. Type A. Débute dès les premiers mois de vie par une hépatosplénomégalie et une atteinte neurologique qui s'aggrave rapidement ; cachexie et décès avant 3 ans.

2. Type B. Débute entre 1 et 4 ans : hépatosplénomégalie, pneumopathie interstitielle à l'adolescence ou à l'âge adulte, atteinte neurologique absente ou très discrète. Évolution chronique.

3. Type C. Débute entre 2 et 6 ans : hépatosplénomégalie modérée, parfois ictère, atteinte neurologique lentement progressive et décès entre 5 et 15 ans.

Explorations

1. Lymphocytes vacuolés dans le sang ; cellules de Niemann-Pick dans la moelle et différents tissus.

2. Laboratoires hautement spécialisés : déficit enzymatique (foie, leucocytes, fibroblastes) dans les types A et B permettant un diagnostic anté- et post-natal. Modifications du transport intracellulaire dans les fibroblastes en culture (test à la filipine) dans le type C.

Traitement

Le miglustat, en réduisant la concentration en glucocérébrosidase, a des effets favorables dans les formes de type C.

MALADIE DE FABRY

Enzymopathie lysosomale due à un déficit en alpha-galactosidase A, enzyme normalement responsable de la dégradation de glycosphingolipides, notamment le globotriaosylcéramide (Gb3 ou GL-3). Il en résulte une accumulation progressive de Gb3 dans les lysosomes de toutes les cellules de l'organisme. Transmission liée à l'X.

Diagnostic

1. Début dans l'enfance : acroparesthésies, angiokératomes, douleurs abdominales, hypohidrose, diminution de la résistance à l'exercice physique, atteinte cochléaire et protéinurie peuvent être révélateurs. L'examen de la cornée à la lampe à fente montre un aspect de cornée verticillée, très caractéristique.

2. Évolution entre les 3^e et 5^e décennies vers une insuffisance rénale terminale, des troubles du rythme et de la conduction cardiaque, une cardiomyopathie et des complications ischémiques cardiaques et cérébrales (accidents ischémiques transitoires ou accidents vasculaires cérébraux).

3. Des variants atténués, dus à des mutations moins délétères du gène *GLA* laissant persister une activité enzymatique résiduelle, ont été mis en évidence dans des populations de patients hémodialysés chroniques, porteurs d'une cardiomyopathie, ou présentant un accident vasculaire cérébral non expliqué.

Explorations

1. Mise en évidence du déficit enzymatique (leucocytes, plasma, fibroblastes en culture) chez les sujets de sexe masculin. Chez les femmes à risque d'être conductrices, l'étude de l'activité enzymatique n'est pas un indicateur fiable de leur statut du fait de la possibilité d'une inactivation déséquilibrée de l'X.

2. Étude moléculaire du gène *GLA* (localisé sur le chromosome Xq22).

Traitement

1. Enzymothérapie substitutive par perfusions d'alpha-galactosidase A recombinante (agalsidase alfa ou agalsidase bêta) tous les 14 jours. Ce traitement est bien toléré, procure une amélioration des paramètres biologiques (clairance du Gb3) et une stabilisation des paramètres cliniques (fonction rénale, épaisseur des parois ventriculaires) dans les formes modérées. Son efficacité au long terme est encore en cours d'évaluation.

2. Traitements symptomatiques : néphroprotection par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; prévention ou traitement des crises douloureuses par la carbamazépine, la gabapentine ou la diphénylhydantoïne ; prévention d'un accident ischémique cérébral par antiagrégants plaquettaires ; dialyse ou transplantation rénale en cas d'insuffisance rénale terminale.

MALADIE DE POMPE

Syn : Glycogénose de type II. Myopathie métabolique due à un déficit en alpha-glucosidase lysosomale à l'origine d'une accumulation de glycogène dans les lysosomes des cellules musculaires.

Diagnostic

1. Forme infantile : les nourrissons atteints présentent une hypotonie extrême et une cardiomyopathie d'évolution toujours fatale avant l'âge de 2 ans en l'absence de traitement spécifique.

2. Forme juvénile : début dans l'enfance ou l'adolescence. Pas de cardiomyopathie. Évolution progressive vers une myopathie des ceintures (fauteuil roulant) et l'insuffisance respiratoire comme dans la forme adulte.

3. Formes adultes ou tardives : les symptômes peuvent apparaître dès l'enfance, à l'adolescence ou à l'âge adulte. Faiblesse musculaire progressive responsable d'une insuffisance respiratoire par atteinte du diaphragme et des muscles intercostaux pouvant nécessiter le recours à recourir à la ventilation assistée et/ou d'un confinement au fauteuil roulant. Le décès survient de façon prématurée par insuffisance respiratoire.

Explorations

1. Mesure de l'activité maltase acide dans les fibroblastes cutanés en culture, dans les lymphocytes isolés ou dans le culot leucocytaire (en présence d'acarbose). L'existence d'une maltase non lysosomale fait réserver cet examen aux laboratoires spécialisés.

2. Biopsie musculaire (faux négatifs).

Traitement

L'enzymothérapie substitutive par alpha-glucosidase recombinante (alglucosidase) est désormais disponible pour les patients atteints des formes infantile et juvénile de la maladie. Les résultats sont variables. Les patients atteints de la forme adulte sont éligibles en fonction de critères spécifiques actuellement en cours d'évaluation. Les résultats au

long cours de la thérapie enzymatique chez dans la forme adulte sont actuellement inconnus.

ABÉTALIPOPROTÉINÉMIE

Syn : acanthocytose congénitale, maladie de Bassen-Kornzweig, absence congénitale de bétalipoprotéines. Les mécanismes de transport des triglycérides à partir de l'intestin et du foie sont abolis. La cause en serait un déficit de synthèse de l'apoprotéine B ou une perturbation de la liaison apoprotéine B-lipide. Transmission autosomique récessive.

Diagnostic

1. Malabsorption précoce des graisses (vomissements, diarrhée avec stéatorrhée, hypotrophie progressive).
2. Atteinte neurologique avec ataxie.
3. Rétinite pigmentaire.

Explorations

1. Absence dans le plasma des lipoprotéines contenant l'apo B : chylomicrons, lipoprotéines de basse (LDL) et de très basse densité (VLDL).
2. Acanthocytose (50 à 100 % des érythrocytes circulants).

Traitement

Régime pauvre en graisses avec ou sans triglycérides à chaînes moyennes. Supplémentation en vitamine E pour freiner la progression de la rétinopathie et de la neuropathie.

HYPO-BÉTALIPOPROTÉINÉMIE FAMILIALE

Transmission autosomique dominante avec effet de dosage génique (faux dominant). Mutations tronquantes du gène *APOB* sur le chromosome 2.

Diagnostic

À l'état homozygote, les manifestations sont indissociables de celles de l'abétalipoprotéinémie. Une différence majeure est la présence d'une hypolipidémie chez les hétérozygotes. Une stéatose et une fibrose hépatique ont été rapportées dans l'hypo-bétalipoprotéinémie.

Explorations

1. Test génétique (recherche des mutations du gène *APOB*).
2. Hypocholestérolémie.

MALADIE DE TANGIER

Syn : absence congénitale d'alphalipoprotéines. Déficit sévère en lipoprotéines de haute densité (HDL). Accumulation extra-lysosomale d'esters du cholestérol dans le système réticulo-endothélial (amygdales, thymus, ganglions, moelle osseuse, rate, foie, cornée et muqueuse intestinale). De nombreux patients ont aussi des dépôts dans les cellules de Schwann. Transmission autosomique récessive. Mutations du gène *ABCA1* codant pour un transporteur liant l'ATP.

Diagnostic

1. Homozygotes ou hétérozygotes composites : amygdales hyperplasiques de couleur jaune orangé, splénomégalie, hépatomégalie

(dans un tiers des cas), opacités cornéennes et atteinte neurologique récidivante.

2. Hétérozygotes asymptomatiques.

Explorations

1. Test génétique (recherche des mutations du gène *ABCA1*).

2. Dans le plasma, concentration très basse en cholestérol, normale ou élevée en triglycérides :

a) les homozygotes ou hétérozygotes composites ont une absence quasi-totale d'HDL et d'apolipoprotéine (apo) A1 plasmatique, une hypocholestérolémie majeure et des concentrations normales ou élevées de triglycérides ;

b) les hétérozygotes ont des niveaux intermédiaires d'HDL et d'apo A1.

3. Les tests fonctionnels hépatiques sont généralement normaux.

LEUCODYSTROPHIE MÉTACHROMATIQUE

Maladie neurodégénérative due à un déficit en arylsulfatase A avec accumulation de sulfatides dans le cerveau (substance blanche), les nerfs périphériques et les reins. Il existe trois formes de la maladie : infantile tardive, juvénile et adulte. L'incidence est estimée à 1/100 000 (forme infantile tardive 60 %, forme juvénile 20 %, forme adulte 20 %). Transmission autosomique récessive. Mutations du gène *ARSA* sur le chromosome 22q dans l'immense majorité des cas. Dans de rares cas, des mutations du gène *SAP-B*, localisé sur le chromosome 10 (10q21-22), ont été décrites. Le *SAP-B* est l'activateur de l'enzyme arylsulfatase A nécessaire à l'hydrolyse des sulfatides.

Diagnostic

1. *Forme infantile tardive*. Elle se manifeste dans les premières années de la vie par une hypotonie, des troubles de la marche, une atrophie optique, une régression motrice précédant l'atteinte intellectuelle. L'atteinte du système nerveux périphérique est constante (diminution de la vitesse de conduction nerveuse). Le décès survient dans les cinq ans après le début des symptômes.

2. *Forme juvénile*. Elle débute vers 4-5 ans par un arrêt des performances intellectuelles puis une régression des acquisitions motrices, des crises d'épilepsie, une ataxie. La progression est moins rapide que dans la forme infantile, mais l'issue est toujours fatale, la plupart des patients décédant avant l'âge de 20 ans.

3. *Forme de l'adulte*. Elle se manifeste soit par des troubles moteurs, soit par des manifestations psychiatriques. Les crises d'épilepsie peuvent être l'un des symptômes. L'évolution de cette forme est nettement plus lente.

Explorations

Recherche d'une sulfatidurie anormale. Absence d'arylsulfatase A dans les leucocytes. Génotypage (gène *ARSA* sur le chromosome 22q). Le dépistage des hétérozygotes et le diagnostic prénatal sont possibles. Diminution de la vitesse de conduction des nerfs périphériques.

Traitement

L'enzymothérapie substitutive (HGT-1111) est au stade des essais cliniques.

MUCOPOLYSACCHARIDOSES

Affections résultant de l'accumulation intra-lysosomale de glycosaminoglycanes (GAG, mucopolysaccharides). Leur transmission génétique est autosomique récessive, à l'exception de la maladie de Hunter qui est de transmission récessive liée à l'X.

Voir tableau 172.

I. MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE I

Syn : MPS I, maladie de Hurler, maladie de Hurler-Scheie, maladie de Scheie. Liée à un déficit enzymatique en alpha-L-iduronidase. Sa forme la plus sévère, la maladie de Hurler, est de révélation pédiatrique. De la précocité du diagnostic dépendent les possibilités thérapeutiques représentées par la greffe de moelle osseuse et l'enzymothérapie substitutive.

Diagnostic

1. Avant l'âge de 2 ans, les signes évocateurs sont peu spécifiques : hernies ombilicale ou inguinale, infections de la sphère ORL, cypho-scoliose et cassure de la courbe de croissance.

2. Plus tard, survient une atteinte respiratoire avec apnées du sommeil, puis insuffisance respiratoire, atteinte cardiaque valvulaire, hypertension artérielle (pulmonaire et systémique) et myocardiopathie. Dépôts de GAG (héparane sulfate et dermatane sulfate) avec opacités cornéennes et atteinte auditive (surdité mixte), dépôts cérébraux d'héparane sulfate avec régression des acquisitions de l'enfant et retard psychomoteur.

Explorations

1. Excrétion urinaire accrue de dermatane et d'héparane sulfate.
2. Déficit enzymatique en iduronidase dans le sérum, les leucocytes, ou les fibroblastes cultivés.
3. Diagnostic anténatal possible.

Traitement

Avant l'apparition de signes neurologiques : greffe de cellules souches hématopoïétiques, enzymothérapie substitutive par laronidase (n'est pas efficace sur les signes neurologiques).

II. MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE II

Syn : Maladie de Hunter. Maladie de surcharge lysosomale. Prévalence est estimée à 1/100 000 naissances masculines. Transmission récessive liée à l'X : seuls les garçons sont en principe touchés mais quelques cas exceptionnels de filles malades ont été décrits.

Diagnostic

L'enfant est normal à la naissance, les signes n'apparaissant que progressivement.

1. Formes sévères (les plus fréquentes) : hépatosplénomégalie, dysmorphie faciale, hernies, limitations articulaires, syndrome du canal carpien, dysostose multiple, petite taille, troubles du comportement et dégradation psychomotrice aboutissant à une déficience intellectuelle, surdité, atteinte cardiaque et respiratoire, signes cutanés. Il n'existe pas d'opacités cornéennes.

2. Formes atténuées : caractérisées par une intelligence conservée, un syndrome dysmorphique et une dysostose moins marqués et une survie prolongée.

Explorations

1. Excrétion urinaire accrue de dermatane et d'héparane sulfate.
2. Déficit enzymatique en iduronate-sulfatase dans le sérum, les leucocytes, ou les fibroblastes cultivés. La mesure d'une autre sulfatase est indispensable pour exclure un déficit multiple en sulfatases (*maladie d'Austin*).
3. Chez les femmes à risque, leur statut de conductrice ou non peut être déterminé par étude moléculaire (gène localisé en Xq28) lorsque la mutation a été identifiée chez le malade.
4. Le diagnostic prénatal n'est proposé qu'en cas de fœtus de sexe masculin.

Traitement

Enzymatique substitutif par perfusion d'enzyme recombinante (idur-sulfase). Les essais cliniques ont montré une amélioration de la marche et de l'atteinte respiratoire et des résultats significatifs sur la taille du foie ou de la rate et l'atteinte cardiaque.

III. MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE VI

Syn : Maladie de Maroteaux-Lamy. Déficit en N-acétylgalactosamine-4-sulfatase (ou arylsulfatase B), responsable de l'accumulation de dermatane sulfate dans les lysosomes. Incidence estimée à 1/500 000 naissances. Transmission autosomique récessive.

Diagnostic

Symptômes et sévérité varient considérablement d'un patient à l'autre. Les cas sévères se révèlent tôt, entre 6 et 24 mois : dysmorphie faciale, limitations articulaires, dysostose multiple très sévère (platyspondylie, cyphose, scoliose, pectus carinatum, genu valgum, déformation des os longs), petite taille, hépatosplénomégalie, atteinte valvulaire cardiaque, cardiomyopathie, surdité, opacités cornéennes. Le développement intellectuel est habituellement normal ou quasi normal, mais les atteintes auditives et ophtalmologiques peuvent engendrer des difficultés d'apprentissage.

Explorations

L'excrétion urinaire accrue de dermatane sulfate oriente le diagnostic biologique qui repose sur la mise en évidence du déficit en aryl-sulfatase B dans les leucocytes ou les fibroblastes cultivés.

Traitement

L'enzymothérapie substitutive par enzyme recombinante (galsulfase) en perfusion hebdomadaire constitue le traitement de choix, même si les effets sur les atteintes osseuses restent limités. Dans les pays où l'accès à la thérapie enzymatique n'est pas possible, l'allogreffe de moelle osseuse se justifie par son effet bénéfique sur l'atteinte cardiaque, la dysmorphie et l'hépatomégalie, même si l'efficacité est limitée sur l'atteinte ostéo-articulaire.

Tableau 172. — *Mucopolysaccharidoses.*

DÉNOMINATION	SIGNES CLINIQUES	SIGNES BIOCHIMIQUES
Maladie de Hurler (Mucopolysaccharidose de type IH)	Dysmorphie faciale, cyphose lombaire, <i>dysostose multiplex</i> , hépatosplénomégalie, retard psychomoteur, surdité, opacités cornéennes	Excrétion urinaire excessive de dermatan-sulfate et d'héparane sulfate Déficit en activité L-iduronidase (leucocytes, plasma, fibroblastes en culture)
Maladie de Scheie (Mucopolysaccharidose de type IS)	Opacités cornéennes, pas de retard mental, dysostose discrète	Idem type IH
Maladie de Hunter (Mucopolysaccharidose de type II)	Retard mental variable, <i>dysostose multiplex</i> , pas d'opacité cornéenne, surdité précoce, faciès semblable à la MPS de type I	Excrétion urinaire excessive de dermatan-sulfate et d'héparane sulfate Déficit enzymatique en iduronate-sulfatase (leucocytes, plasma, fibroblastes en culture)
Maladie de San Filippo (Mucopolysaccharidose de type III)	Retard mental sévère, irritabilité, troubles du sommeil, surdité fréquente, signes osseux discrets	Excrétion d'héparan-sulfate dans les urines Diminution de l'héparan-N-sulfatase (MPS-IIIa) ou N-acétyl-alpha-D-glucosaminidase (MPS-IIIb)
Maladie de Morquio (Mucopolysaccharidose de type IV)	Dysplasie spondylo-épiphysaire sévère avec cyphoscoliose et nanisme, risque de compression médullaire par instabilité de la charnière occipitale. Pas de retard mental	Excrétion excessive de kératan-sulfate et de chondroïtine sulfate dans les urines Diminution de la galactose-6-sulfatase (Morquio A) ou en bêta-galactosidase (Morquio B) dans les leucocytes
Maladie de Maroteaux-Lamy (Mucopolysaccharidose de type VI)	Déformations squelettiques sévères, pas de retard mental, opacités cornéennes étendues	Déficit en aryl-sulfatase B
Maladie de Sly (Mucopolysaccharidose de type VII)	Signes cliniques proches de la MPS de type I, mais atteinte variable et moins sévère	Excrétion urinaire identique à la MPS de type I avec en plus chondroïtine sulfate Déficit en bêta-glucuronidase

MALADIE DE WOLMAN

La maladie de Wolman et la cholestérolase (voir ci-dessous) sont deux affections rares et alléliques du métabolisme des lipides dues au déficit enzymatique en lipase acide lysosomale, résultant en l'accumulation d'esters du cholestérol et de triglycérides dans certains tissus : cortex surrénalien, foie, muqueuse intestinale, par déficit en lipase acide lysosomiale. Transmission autosomique récessive. Mutations homozygotes ou hétérozygotes composées du gène *LIPA* localisé sur le chromosome 10q23 qui contient 10 exons et code pour la lipase acide, enzyme

essentielle à la dégradation lysosomale des esters du cholestérol et des triglycérides de différentes lipoprotéines internalisées par endocytose.

Diagnostic

1. Possibilité d'hydrops fœtal ou d'ascites congénitales.
2. Début néonatal fulminant avec vomissements, stéatorrhée, hépatosplénomégalie par infiltration massive du foie et de la rate par des macrophages remplis de lipides, distension abdominale, retard de développement neurologique. Affection presque toujours fatale avant 1 an.

Explorations

1. Déficit enzymatique (leucocytes, fibroblastes en culture).
2. Génotypage du gène *LIPA*.
3. Lymphocytes vacuolés dans le sang périphérique.
4. Mise en évidence de calcifications surrénaliennes (radiographie de l'abdomen).
5. Diagnostic anténatal possible.

Traitement

Inconnu.

CHOLESTÉROLOSE

Variante allélique de la maladie de Wolman, mais de sévérité moindre en raison de l'existence d'une activité enzymatique lipase acide résiduelle.

Diagnostic

Elle peut se révéler à n'importe quel âge, souvent dans l'enfance : hépatomégalie progressive, athérosclérose, cirrhose micronodulaire avec hypertension portale et varices œsophagiennes.

Explorations

1. Dyslipidémie avec augmentation du cholestérol total et LDL et des triglycérides et une diminution du HDL-cholestérol.
2. Déficit enzymatique (leucocytes, fibroblastes en culture).
3. Génotypage du gène *LIPA*.
4. Aspect jaune orangé du foie à la biopsie.

DÉFICIT EN ALPHA-1-ANTITRYPSINE

L'alpha-1-antitrypsine (A1AT) est l'inhibiteur des protéases (PI) le plus abondant dans le sérum. Elle est produite dans le foie et représente la plus grande partie des alpha-1-globulines sériques. Concentration normale dans le sang comprise entre 1,5 et 3,5 g/l. Prévalence du déficit estimée à 1/2 500 en Europe de l'Ouest et aux États-Unis. Transmission autosomique récessive. Les mutations du gène *SERPINA1* (14q31-32.3) codant pour l'AAT engendrent la synthèse de molécules de mobilité électrophorétique et de concentration sanguine variables.

PI M : phénotype normal. Allèles de déficience les plus fréquents en Europe du Nord : PI Z et PI S. Homozygotie pour l'allèle Z (PI ZZ) associée au phénotype le plus sévère. Phénotype ZZ associé au développement précoce d'une hépatopathie aiguë ou chronique. Phénotypes ZZ et SZ associés au développement de symptômes respiratoires, d'emphysème précoce et de syndrome obstructif à l'âge adulte.

Diagnostic

Symptomatologie variable :

1. Parfois latence symptomatique totale.

2. Atteinte hépatique : cholestase néonatale prolongée (pouvant évoluer vers une cirrhose à l'âge de 50 ans dans la moitié des cas).

3. Emphysème pulmonaire précoce.

4. Exceptionnellement : panniculite nécrosante et vascularite secondaire.

Explorations

1. Diminution du taux sérique d'AlAT et focalisation isoélectrique par électrophorèse.

2. Génotypage et établissement du phénotype.

Traitement

1. Perfusions d'alpha-1-antitrypsine.

2. Vaccinations antigrippale et antipneumococcique.

3. Éviction des facteurs aggravant l'atteinte pulmonaire : tabac, poussières.

4. Bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés.

5. Transplantation hépato-pulmonaire.

DÉFICITS HÉRÉDITAIRES DE L'OXYDATION DES ACIDES GRAS

Les acides gras sont essentiellement oxydés par bêta-oxydation intra-mitochondriale faisant intervenir le complexe acyl-CoA déshydrogénase qui comporte plusieurs étapes enzymatiques. Ce processus métabolique est indispensable à la transformation des corps cétoniques dans le foie en cas de jeûne prolongé ou d'un besoin énergétique important.

La *carnitine* et le système *palmityl-carnitine transférase* qui interviennent dans la pénétration intra-mitochondriale des acides gras à chaîne longue avant leur oxydation peuvent, en cas de déficit héréditaire, empêcher celle-ci et être responsables de myopathie localisée ou généralisée, de myoglobinurie, d'hypoglycémie hypocétotique. Incidence estimée à 1/10 000 à 1/30 000 naissances. Une trentaine de mutations faux-sens du gène *ACADM* ont été décrites, la plus fréquente d'entre elles étant la mutation c.985A>G retrouvée chez 80 % des patients d'origine européenne.

Diagnostic

Manifestations néonatales (hypoglycémie, hypotonie, léthargie, vomissements, coma, parfois mort subite) ou retardées (myopathie, encéphalopathie type syndrome de Reye, myocardiopathie), selon que le déficit enzymatique intéresse les acides gras à chaîne courte, moyenne ou longue.

Explorations

Identification des acides organiques sanguins et urinaires (chromatographie gaz-liquide couplée à la spectrométrie de masse) et étude de l'oxydation in vitro (lymphocytes, fibroblastes).

DÉFICITS HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME PEROXYSOMAL

Les peroxysomes sont le siège de nombreuses fonctions dont la plus importante concerne la dégradation des acides gras à chaîne très longue. Ces affections transmises sur le mode récessif autosomique (à l'exception de l'adréno-leucodystrophie liée à l'X) comportent de façon variable un déficit de synthèse des plas-

malogènes, une accumulation d'acides biliaires anormaux, d'acide phytanique, d'acide pipécolique. La classification actuelle repose sur l'aspect morphologique des peroxysomes hépatiques : peroxysomes normaux, absents ou anormaux.

Diagnostic

1. *Peroxisomes normaux*

Adrénoleucodystrophie liée à l'X (troubles neurologiques, rétinite pigmentaire, signes d'insuffisance surrénale) mortelle en 1 à 4 ans. Diagnostic anténatal possible.

2. *Peroxisomes absents*

a) Syndrome de Zellweger : hypotonie, malformations cranio-faciales, convulsions, surdité, hépatomégalie. Mortel avant l'âge d'un an. Diagnostic anténatal possible.

b) Maladie de Refsum infantile : cholestase néonatale, dysmorphie faciale, atteinte neurosensorielle, d'évolution chronique. Diagnostic anténatal possible.

c) Adrénoleucodystrophie néonatale : forme atténuée de syndrome de Zellweger, mortelle avant l'âge de 6 ans.

3. *Peroxisomes anormaux*

Chondrodysplasie rhizomélique, acidémie pipécolique, syndrome pseudo-Zellweger, pseudo-adrénoleucodystrophie néonatale.

Explorations

1. Dosage des acides gras à très longue chaîne, dosage des plasmalogènes.

2. Explorations enzymatiques et moléculaires spécifiques à chaque variété.

Traitement

Aucun traitement spécifique n'existe à ce jour, il est cependant crucial d'identifier la maladie peroxysomale afin de proposer un conseil génétique et un diagnostic prénatal.

MUCOVISCIDOSE

Syn : fibrose kystique du pancréas. Lésions d'obstruction canaliculaire généralisée à toutes les glandes exocrines (pancréas exocrine, bronches, voies biliaires, tube digestif), du fait de sécrétions muqueuses adhérentes et épaisses ; sécrétions sudorales concentrées en chlore et en sodium. Elle est due à une anomalie de la protéine CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Transmission autosomique récessive. Fréquence : 1/2 000 naissances.

Diagnostic

Débute à un âge variable chez l'enfant.

1. Manifestations digestives : iléus méconial ou retard à l'évacuation du méconium, diarrhée chronique à l'origine d'une malnutrition, prolapsus rectal.

2. Manifestations respiratoires : toux tenace, coqueluchoïde, bronchopathies à répétition, sinusites, emphysème. À la longue, insuffisance respiratoire chronique avec poussées de surinfection, puis cœur pulmonaire chronique.

3. Manifestations hépatiques : cholestase néonatale (exceptionnelle), gros foie, stéatose hépatique, cirrhose avec hypertension portale.

4. Manifestations plus rares : myocardiopathie, stérilité chez l'homme.

Explorations

1. Dépistage néonatal : élévation de la trypsine immunoréactive sanguine à confirmer à l'âge d'un mois.

2. Test de la sueur : concentration de chlore et de sodium de plus de 80 mmol/l (normale, < 50 mmol/l).

3. Signes d'insuffisance pancréatique externe.

4. Radiographie pulmonaire : emphysème, atélectasie.

5. Dépistage des hétérozygotes par biologie moléculaire dans les familles à risque.

6. Diagnostic anténatal proposé aux couples à risque de 1/4, possible à partir de l'ADN trophoblastique par méthode directe si les mutations responsables sont identifiées chez le père et la mère à partir du cas index (le plus souvent mutation $\Delta F508$). Dans les autres cas par des méthodes indirectes après étude familiale lorsqu'il existe un cas index.

7. Possibilité de diagnostic anténatal sur un intestin hyperéchogène fœtal à l'échographie sans anomalie caryotypique ou virale décelée sur le liquide amniotique, surtout si les enzymes digestives sont effondrées (dosage des phosphatases alcalines dans le liquide amniotique possible jusqu'à 20 semaines).

Traitement

1. Extraits pancréatiques, régime hypercalorique, hypolipidique (parfois triglycérides à chaîne moyenne), vitamines A, D et K. Sel.

2. Kinésithérapie respiratoire, traitement des surinfections.

3. Transplantation pulmonaire et/ou hépatique.

4. Essais de thérapie génique : efficacité jusqu'à présent non confirmée.

ALBINISMES OCULO-CUTANÉS

Groupe de maladies héréditaires de la biosynthèse de la mélanine caractérisées par une réduction de la pigmentation des cheveux, de la peau et des yeux associées à un nombre et une structure normale des mélanocytes.

I. ALBINISMES NON SYNDROMIQUES

Quatre types sont transmis selon le mode autosomique récessif : mutations du gène *TYR* situé en 11q14 (types 1A et 1B, les plus sévères), mutations de *OCA2* (type 2), mutations du gène *TYRP1* (type 3), mutations du gène *MATP* (type 4). L'incidence des cancers de la peau peut être accrue. Un cinquième type, lié à l'X résulte de mutations du gène *OAI*.

Diagnostic

1. Le degré d'hypopigmentation de la peau et des cheveux varie avec le type d'albinisme.

2. S'associent à des degrés variables un nystagmus congénital, des iris hypopigmentés et translucides, une diminution de la pigmentation de l'épithélium pigmentaire rétinien, une hypoplasie fovéale, une photophobie.

II. ALBINISMES PARTIELS**Diagnostic**

1. L'hypopigmentation est limitée aux yeux dans les albinismes oculaires purs (syndrome de Nettleship-Falls).

2. Le piébaldisme se traduit par la présence d'une mèche de cheveux dépigmentée.

3. Le syndrome de Waardenburg de type II associe hypopigmentation et surdité de perception.

III. ALBINISMES SYNDROMIQUES

Diagnostic

De nombreux syndromes comportent un albinisme parmi un tableau clinique plus complexe pouvant mettre en jeu le pronostic vital par des anomalies non pigmentaires :

1. Le syndrome d'Hermansky-Pudlak associe une neutropénie, une fibrose pulmonaire, une colite granulomateuse et des hémorragies dues à un défaut des granules plaquettaires.

2. Le syndrome de Chediak-Higashi comporte une sensibilité aux infections bactériennes, un allongement du temps de saignement et une neuropathie périphérique (voir p. 686).

3. Le syndrome de Griscelli-Prunieras est lié à une anomalie du transfert du mélanosome mature au sein du mélanocyte. Il est très rare et associe déficit neurologique et immunitaire.

4. Une hypopigmentation est rencontrée dans les syndromes de Prader-Willi ou Angelman dus à une délétion du chromosome 15 (voir tableau 169, p. 971).

SYNDROME DE PAPILLON-LEFÈVRE

Perte d'activité d'une protéase lysosomale, la cathepsine C. Transmission autosomique récessive. Mutations homozygotes ou hétérozygotes composite du gène CTSC, localisé sur le chromosome 11, codant pour la cathepsine C.

Diagnostic

1. Atteinte cutanée consistant en une kératodermie palmoplantaire.

2. Des lésions psoriasiformes peuvent également être observées sur les membres.

3. Chute précoce des dents (péri-odontopathie). Dans la petite enfance, des gingivites avec alvéolyse associée à une chute précoce des dents de lait sont observées. Lors de l'adolescence, ce phénomène se reproduit avec une chute précoce des dents définitives.

4. Dans environ 50 % des cas, ce syndrome s'accompagne d'une susceptibilité aux infections (furuncles, abcès du foie à pyogènes).

Explorations

1. Analyse génétique (recherche en biologie moléculaire de mutations dans le gène codant la cathepsine C).

2. Immunodéficience lymphocytaire T.

3. Examen en microscopie électronique d'une biopsie de peau.

Traitement

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun traitement spécifique de la maladie. Une prise en charge multidisciplinaire (dermatologique, odontologique et génétique) est conseillée.

DÉFICIT EN PROLIDASE

Transmission autosomique dominante. Mutations hétérozygotes du gène *PEPD* au locus 19p13.

Diagnostic

1. Photosensibilité, ulcères récurrents des membres inférieurs, purpura.
2. Blanchiment prématuré des cheveux. Retard mental.

Complications

Hypogonadisme, gynécomastie.

Explorations

Imidodipeptidurie. Déficit en prolidase (imidodipeptidase).

PSEUDO-XANTHOME ÉLASTIQUE

Affection héréditaire du tissu conjonctif. Transmission autosomique récessive. Mutations hétérozygotes composites ou homozygotes du gène *ABCC6* situé au locus 16p13.

Diagnostic

1. Pigmentation peau d'orange du cou, de la nuque et des plis de flexion.
2. Stries angioïdes à l'examen du fond d'œil.
3. Claudication intermittente.

Complications

Hémorragies rétinienne avec risque de cécité légale en cas d'atteinte de la macula. Hémorragies gastriques. Accidents ischémiques transitoires.

HYPOPLASIE DERMIQUE EN AIRES

Syn : syndrome de Goltz. Maladie génétique rare caractérisée par une dysplasie des tissus ectodermiques et mésodermiques. Transmission dominante liée à l'X (90 % des individus affectés sont des femmes). La majorité des hommes affectés meurent in utero ; ceux qui survivent résultent de mutations post-zygotiques sporadiques. Des mutations du gène *PORCN* situé au locus Xp11.23 ont récemment été identifiées comme base moléculaire de l'hypoplasie dermique en aires. La variabilité clinique est attribuée au mosaïcisme post-zygotique et au degré de lyonization qui influent sur le phénotype clinique.

Diagnostic

1. Signes cutanés caractéristiques comprenant des lésions linéaires d'hypoplasie dermique, d'hypo- ou d'hyperpigmentation et des hernies de graisse sous-cutanée survenant selon le tracé des lignes de Blaschko.

2. Les autres anomalies du développement incluent une hypodontie, une alopécie, une fente labio-palatine, des ongles dystrophiques, un colobome oculaire, un retard mental et des défauts osseux à type de syndactylie, ectrodactylie ainsi qu'une ostéopathie striée sur les radiographies.

ANGIO-ŒDÈME HÉRÉDITAIRE

Syn : œdème angioneurotique héréditaire. Caractérisé par un défaut d'inhibiteur de la C1-estérase (types I et II), ou de la libération de la bradykinine (type 3). La prévalence est estimée à 1/100 000. Transmission autosomique dominante. Ces cas doivent être distingués des exceptionnelles formes acquises, qui résultent d'une neutralisation immunologique de la C1 estérase.

Diagnostic

Peut se révéler à tout âge, le plus souvent durant l'enfance et l'adolescence, par l'apparition d'un œdème blanc, non prurigineux localisé souvent provoqué par un traumatisme minime, durant 48 à 72 heures. Ils peuvent toucher le tube digestif et donner un tableau de syndrome pseudo-occlusif parfois associé à une ascite. L'atteinte laryngée entraîne un risque de décès (25 %) sans traitement approprié. Les facteurs de risque d'œdème laryngé sont les soins dentaires et les œdèmes de la face.

Explorations

Types I et II : baisse de la concentration en C4 et du taux ou de l'activité fonctionnelle de l'inhibiteur de C1-estérase. Ces valeurs sont normales dans le type III, dont le diagnostic est clinique.

Traitement

1. Accès aigus. Les corticoïdes sont inefficaces. Le traitement des attaques modérées repose sur l'acide tranexamique. En cas de crise sévère (notamment en cas d'œdème laryngé) chez l'adulte, injection sous-cutanée 30 mg de catibant ou administration intraveineuse de concentré d'inhibiteur de la C1-estérase (estérasine).

2. Un traitement prophylactique par acide tranexamique ou danazol peut être proposé en cas de crises fréquentes.

Tsunami

Maladies systémiques

par O. Blétry

LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE

Syn : lupus érythémateux aigu disséminé, maladie lupique. Affection auto-immune. Atteint la femme jeune dans plus de trois quarts des cas. Sa cause précise reste inconnue. Les manifestations viscérales sont, au moins en partie, dues à la présence d'anticorps antinucléaires (AAN), plus précisément anti-ADN. Il existe une prédisposition génétique pour la maladie, en particulier en cas de déficit en fractions du complément (C2, C4). Plusieurs circonstances déclenchantes doivent être évitées chez les sujets prédisposés : contraceptifs à base d'oestrogènes, exposition au soleil, infections en particulier bactériennes, certains médicaments (en particulier l'isoniazide, l'hydantoïne et d'autres anticomitiaux, l'alpha-méthylidopa).

Pronostic plus sévère chez l'homme et chez les patients originaires des Antilles, de la Réunion, ou d'Extrême-Orient. Il dépend principalement des atteintes rénales et neurologiques (comitialité, accidents vasculaires cérébraux, états psychotiques, démence surtout liée à la présence d'anticorps antiphospholipides). La mortalité (actuellement inférieure à 10 % après 10 ans d'évolution) est moins liée aux poussées de la maladie qu'aux complications des traitements (infections opportunistes et à plus long terme accidents cardiovasculaires).

Diagnostic

Basé sur quatre critères parmi les suivants (définis en 1982, et modifiés en 1999, par l'*American college of rheumatology*) :

1. Éruption malaire en aile de papillon (vespertilio).
2. Lupus discoïde (voir p. 1035).
3. Photosensibilité.
4. Ulcérations buccales ou nasopharyngées.
5. Polyarthrite non érosive.
6. Pleurésie et/ou péricardite.
7. Protéinurie ($> 0,50$ g/24 h) et/ou cylindrurie.
8. Convulsions et/ou psychose.
9. Anémie hémolytique et/ou leucopénie et/ou lymphopénie ($< 1\,500/\text{mm}^3$) et/ou thrombopénie ($< 100\,000/\text{mm}^3$).
10. Anticoagulant circulant et/ou anticorps anticardiolipine et/ou anticorps anti-ADN natif et/ou anticorps anti-Sm et/ou sérologie dissociée du tréponème (VDRL+ et TPHA-).
11. Titre élevé d'anticorps antinucléaires.

Cette liste ne tient pas compte de signes cliniques ou biologiques évocateurs du diagnostic : fièvre, phénomène de Raynaud, alopecie, augmentation de la vitesse de sédimentation et de la fibrine, hypergammaglobulinémie polyclonale, diminution du complément et surtout de sa fraction C4. Elle ne mentionne pas non plus certaines atteintes cardiaques ou neurologiques évocatrices (endocardite de Libman-Sacks, chorée). Elle a surtout le mérite d'ajouter aux critères définis en 1982 la présence d'anticorps antiphospholipides (voir Syndrome des antiphospholipides, p. 1007).

Explorations

1. Anticorps antinucléaires. Le seuil de positivité varie selon les laboratoires entre 1/80^e et 1/320^e. Certains aspects de la fluorescence (homogène ou périphérique) sont évocateurs du lupus mais aucun aspect n'est spécifique. Leur titre n'a pas de valeur pronostique.

2. Anticorps anti-ADN natif. Ils sont spécifiques de la maladie. Ils doivent être recherchés par une technique d'immunofluorescence sur *Chritidia luciliae* ou une technique radio-immunologique (Test de Farr). Le taux des anticorps anti ADN natif est corrélé avec l'activité de la maladie.

3. Anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires solubles (anticorps anti-ENA ou anti-ECT) :

a) anti-Sm, spécifiques de la maladie ;

b) anti-SSA (anti-RO), ne sont pas spécifiques, mais doivent être recherchés chez les patientes lupiques enceintes car leur présence fait courir chez le fœtus le risque (faible, inférieur à 5 %) de bloc auriculo-ventriculaire congénital.

4. Anticorps antinucléosomes. Ils ont une valeur diagnostique, et sans doute aussi pronostique si on précise l'isotype IgG (sous classes IgG 1 ou IgG3).

5. Biopsie rénale, indiquée en cas de protéinurie (voir p. 1681).

6. Biopsie d'une lésion cutanée (voir p. 1035).

7. Surveillance biologique :

a) hémogramme, temps de céphaline activée et dosage des anticorps anticardiolipine ;

b) vitesse de sédimentation, protéines d'inflammation (haptoglobine, orosomucoïde) ; la protéine C réactive s'élève peu au cours des poussées lupiques ;

c) créatininémie, la protéinurie et l'étude du sédiment urinaire ;

d) complément total et fractions C3 et C4 (en cas de diminution de C4, distinguer celles qui, acquises, traduisent une évolutivité de la maladie, des diminutions congénitales sans valeur pronostique) ;

e) taux des anticorps anti-ADN natifs.

Traitement

1. Des anomalies biologiques isolées ne justifient pas de traitement, sauf en cas d'anémie hémolytique auto-immune ou de thrombopénie inférieure à 50 000/mm³.

2. Formes purement cutanées et articulaires : prescrire d'abord un antipaludéen de synthèse (hydroxychloroquine), en essayant de ne pas dépasser 500 mg/jour pour éviter les complications oculaires. Surveillance ophtalmologique et électrocardiographique.

3. Formes viscérales mineures (glomérulonéphrite segmentaire et focale, pleuropéricardite) : corticoïdes (prednisone) à la dose initiale de 0,5 à 0,8 mg/kg/jour, pendant 3 à 6 mois au total.

4. Formes viscérales graves (atteinte neurologique centrale, glomérulonéphrite proliférative diffuse) :

a) corticoïde (prednisone) à une dose initiale de 1 à 1,5 mg/kg/jour, souvent précédée par trois bolus de méthylprednisolone (500 à 1 000 mg par jour trois jours de suite) ;

b) associé le plus souvent à un immunosuppresseur. Le cyclophosphamide en bolus mensuel (600 à 700 mg/m²) paraît le plus efficace, mais il fait

courir un risque majeur de stérilité. Chaque fois que possible, on essaie de le substituer par de l'azathioprine, du méthotrexate ou de nouveaux immunosuppresseurs, mycophénolate mofétil par exemple. Dans les formes rebelles, on peut proposer l'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab).

5. Syndrome des antiphospholipides associés : traitement par anti-vitamine K.

6. Proscrire l'exposition solaire et les contraceptions à base d'œstrogènes. En revanche, la contraception peut faire appel à l'acétate de cyprotérone, ou à la chlormadinone qui ont sans doute un effet hormonomodulateur.

DERMATOMYOSITE ET POLYMYOSITE

Myopathies inflammatoires de cause inconnue. Elles peuvent être distinguées par l'atteinte cutanée, spécifique des dermatomyosites, et l'aspect histologique de l'atteinte musculaire :

1. Dermatomyosite : zones de myolyse, infiltrats inflammatoires périvasculaires, lésions des cellules endothéliales capillaires avec dépôts intravasculaires du complexe d'attaque membranaire du complément (C5b-9).

2. Polymyosite : infiltration inflammatoire prénécrotique des régions endomysiales ; sans prédominance périvasculaire.

Elles doivent être distinguées de la myosite à inclusions, de diagnostic histologique et rebelle au traitement.

Diagnostic

Basé sur l'association d'au moins quatre des critères 2 à 9 pour le diagnostic de polymyosite et en plus au moins l'une des trois lésions cutanées du critère 1 pour retenir le diagnostic de dermatomyosite :

1. Lésions cutanées : érythème lilacé des paupières, érythème de la face d'extension des grosses articulations, papules de Gottron (sur les mains).

2. Déficit moteur proximal.

3. Élévation des enzymes musculaires (créatine phosphokinase).

4. Myalgies.

5. Tracé myogène à l'électromyogramme.

6. Présence d'anticorps antinucléaires et d'anti-antigènes nucléaires solubles (ENA).

7. Arthralgies.

8. Signes biologiques d'inflammation.

9. Lésions musculaires histologiques inflammatoires.

Complications

1. Association à un cancer (15 % des polymyosites et 25 % des dermatomyosites), notamment colorectal et cancer de l'ovaire.

2. Troubles de déglutition (par atteinte du carrefour pharyngolaryngé), myocardite inflammatoire, fibrose pulmonaire.

3. Chez l'enfant atteint de dermatomyosite, calcinose musculaire étendue.

4. Association possible à d'autres connectivites.

Traitement

Corticoïdes et, en cas d'échec ou de rechute, immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine), immunoglobulines intraveineuses à fortes doses (cures de 1 g/kg/jour pendant 48 heures tous les mois).

SYNDROME DES ANTISYNTHÉTASES

Syndrome proche des polymyosites.

Diagnostic

Début par une polyarthrite précédant les myalgies et le déficit moteur. Puis modifications des extrémités (mains de « mécanicien »), fibrose pulmonaire interstitielle.

Explorations

Présence d'anticorps anti-ENA particuliers (principalement anti-JO1, mais aussi anti-PM7 et -PM12).

Attention ! Il ne faut pas s'arrêter à la recherche des anticorps antinucléaires, négative dans deux tiers des cas alors qu'existent les anticorps spécifiques.

Traitement

Celui des polymyosites (corticoïdes, méthotrexate) est souvent décevant, un traitement par anticorps anti-CD20 (rituximab) est actuellement à l'étude.

SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE

Connectivite caractérisée par une double composante :

1. Une atteinte microvasculaire (visible en capillaroscopie) et artériolaire (calibre de 150 à 500 μm).
2. Des anomalies des cellules fibroblastiques avec synthèse de fibres conjonctives anormales (principalement les collagènes I et III).

La cause des sclérodermies est inconnue. On soupçonne chez la femme la responsabilité d'un microchimérisme entre les cellules du fœtus-donneur et les cellules de la mère-receveur. Des toxiques peuvent déclencher une sclérodermie (chlorure de vinyle, trichloréthylène, silice, bléomycine).

Diagnostic

Revêt plusieurs aspects cliniques :

1. Acroslérose : syndrome de Raynaud longtemps isolé, précédant parfois de 20 ans l'infiltration cutanée avec calcifications sous-cutanées et atteinte du visage, réalisant un masque d'oiseau à la période terminale. La présence de mégacapillaires en capillaroscopie doit faire redouter cette éventualité.

2. Syndrome CREST (acronyme de calcinose sous-cutanée, Raynaud, atteinte œsophagienne basse avec reflux gastro-œsophagien, sclérodactylie, télangiectasies). Présence d'anticorps anticentromères. Le pronostic vital est assez bon, sauf s'il existe une hypertension artérielle pulmonaire. Les patients (surtout des femmes dans la quatrième décennie) sont surtout gênés par les troubles trophiques des doigts et les rétractions des tendons fléchisseurs.

3. Sclérodermies systémiques diffuses : infiltration cutanée (constatée simplement en essayant de pincer la peau) intéressant la racine des membres et/ou le tronc, s'accompagnant le plus souvent d'importants troubles de la pigmentation. Présence d'anticorps anti-Scl 70 (ou anti-topo-isomérase).

Explorations

Peu utiles à titre diagnostique : on peut s'aider de la capillaroscopie et des facteurs antinucléaires. Les biopsies sont inutiles. La surveillance biologique repose sur la créatininémie et l'hémogramme.

Complications

1. Digestives : akinésie œsophagienne avec réflexe gastro-œsophagien puis endo-brachyœsophage, akinésie du grêle avec pullulation microbienne et malabsorption.

2. Pulmonaires : fibrose interstitielle diffuse et parfois cancer broncho-pulmonaire ou bronchiolo-alvéolaire.

3. Cardiaques : myocardite ischémique avec insuffisance cardiaque restrictive, troubles du rythme et bloc auriculo-ventriculaire.

4. Rénales : crise rénale sclérodermique avec hypertension artérielle maligne et insuffisance rénale oligurique rapidement progressive ; son pronostic a été amélioré par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Traitement

1. Principalement symptomatique :

a) Syndrome de Raynaud : antagonistes calciques et perfusion de prostacycline en cas de troubles trophiques.

b) Reflux gastro-œsophagien : inhibiteurs de la pompe à protons type oméprazole.

c) Hypertension artérielle : inhibiteur de l'enzyme de conversion.

d) Hypertension artérielle pulmonaire : inhibiteurs de l'endothéline (bosentan) et de la phosphodiesterase (sildénafil).

2. Il n'y a pas de traitement de fond. On peut utiliser la colchicine dans les acroscléroses, les immunosuppresseurs (cyclophosphamide en cas d'atteinte pulmonaire, méthotrexate en cas de myosite associée). Il est trop tôt pour connaître la place de l'interféron gamma, des inhibiteurs de tyrosine-kinases et de l'intensification par chimiothérapie avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

CONNECTIVITES MIXTES

Maladies systémiques dont les manifestations regroupent en partie celles du lupus érythémateux systémique, de la dermatomyosite ou la polymyosite, et de la sclérodermie. Après quelques années, les signes de sclérodermie prédominent.

Le *syndrome de Sharp* comporte un syndrome de Raynaud, des doigts boudinés et des arthralgies inflammatoires des mains, parfois une péricardite. Le diagnostic repose sur la capillaroscopie, qui montre les mêmes mégacapillaires que dans la sclérodermie, et sur la présence d'auto-anticorps anti-ECT, plus précisément anti-ribonucléoprotéine (RNP).

SYNDROME DE SHULMAN

Syn : fasciite avec hyperéosinophilie.

Diagnostic

Aspect de sclérodermie particulière par la diffusion de l'atteinte cutanée (avec souvent un œdème dur des membres), l'absence de syndrome de Raynaud et d'atteintes viscérales.

Explorations

1. Hyperéosinophilie.

2. Biopsie monobloc de la peau, du fascia péri-musculaire et du muscle sous-jacent : montre un infiltrat du derme profond et des aponeuroses, où les éosinophiles sont inconstants.

Complications

Hématologiques : aplasie médullaire, lymphome B.

Traitement

Mal codifié : les corticoïdes (prednisone, 5 à 1 mg/kg/j au début) sont souvent actifs sur la composante œdémateuse dans les formes diffuses détectées tôt. En cas d'échec ou en relais, les antipaludéens (hydroxy-chloroquine, 400 mg/j) peuvent procurer une amélioration.

SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

La plus fréquente des maladies systémiques avec la polyarthrite rhumatoïde. Touche essentiellement la femme de la quatrième décennie. Peut être associé à une autre des connectivites précitées ou être isolée, on parle alors de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif.

Les lésions destructrices des glandes exocrines sont liées à une infiltration lymphocytaire polyclonale de type B. Toutefois, on peut montrer l'existence parfois précoce et souvent latente d'un composant de lymphocytes monoclonaux, à partir desquels peut évoluer un lymphome non hodgkinien (voir Lymphomes de type MALT, p. 719).

Diagnostic

Basé sur l'association de critères cliniques, histologiques et immunologiques. Il est certain s'il existe quatre critères et probable s'il existe trois des critères suivants :

1. Manifestations cliniques de sécheresse oculaire : absence de larmes, kératoconjonctivite sèche.

2. Sécheresse buccale et/ou parotidite.

3. Test de Schirmer (insuffisance lacrymale) et/ou test au rose bengale (révèle des micro-ulcérations cornéennes).

4. Débit salivaire inférieur à 1,5 ml en 15 minutes.

5. Biopsie d'une glande salivaire accessoire (labiale) montrant au moins un infiltrat de 50 lymphocytes par champ microscopique de 4 mm² (stades III et IV de Chisholm).

6. Anticorps antinucléaires, anti-SSA, anti-SSB (voir Auto-anticorps des maladies systémiques, p. 1598).

Ces critères permettent d'écarter d'autres causes de sécheresse buccale (voir Xérostomie, p. 1529), et de parotidomégalies (voir p. 1531).

Association et complications

1. Arthralgies et arthrites non destructrices, polyarthrite séropositive, fibrose pulmonaire, neuropathie périphérique à prédominance sensitive, névralgie du trijumeau, manifestations neurologiques centrales (dans ce cas, l'IRM montre des hypersignaux périventriculaires), tubulopathie distale.

2. Risque de lymphome 40 fois plus important que dans la population générale. Il affecte surtout les glandes salivaires, les ganglions, les poumons, le tube digestif (voir Lymphomes de type MALT, p. 719).

Traitement

1. Symptomatique de la sécheresse oculaire et buccale (larmes artificielles, pilocarpine, bromhexine).
2. Hydroxychloroquine (400 mg, puis 200 mg/jour) dans les formes mineures.
3. Dans les formes plus sévères ou compliquées, on a recours à la corticothérapie et parfois aux immunosuppresseurs.

SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

Maladie associée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre la cardiolipine (phospholipide anionique). Ces anticorps sont décelables *in vitro* par leur propriété de neutralisation des phospholipides au cours de certains tests biologiques : céphaline (allongement du temps de céphaline), cardiolipine (réactions syphilitiques faussement positives), ou par leur réactivité avec des antigènes phospholipidiques (voir Auto-anticorps des maladies systémiques, p. 1598). Dans la moitié des cas, ce syndrome est primitif et on retrouve alors assez souvent la notion d'autres cas familiaux (3 fois sur 4 chez des femmes). Dans les autres cas, il est associé (« secondaire ») à une connectivite, principalement au lupus érythémateux systémique, à une infection (par exemple, par le VIH), à un cancer ou une hémopathie.

Diagnostic

Basé sur une ou plusieurs des manifestations suivantes :

1. Thrombose veineuse ou artérielle.
2. Pertes fœtales (au moins trois fausses couches spontanées avant la 10^e semaine de grossesse, ou une mort fœtale avec infarctus placentaires).

Explorations

1. Présence d'un anticoagulant antiprothrombinase (allongement du temps de céphaline activée non corrigée par l'adjonction de plasma témoin, voir p. 1610) : « anticoagulant circulant lupique ».
2. Anticorps anticardiolipine (voir p. 1598) retrouvés à plusieurs reprises à 12 semaines d'intervalle.

Complications

Elles traduisent la présence d'autres signes d'auto-immunité ou de lésions ischémiques en rapport avec une tendance thrombotique :

1. Livedo racémeux, accidents vasculaires cérébraux transitoires ou constitués (leur association définit le syndrome de Sneddon), occlusion d'artère ou de veine rétinienne, thrombophlébites cérébrales, thromboses artérielles ou veineuses rénales, micro-angiopathie thrombotique, embolie pulmonaire, thrombose veineuse portale, sus-hépatique, mésentérique ostéonécrose aseptique, perforation de la cloison nasale, purpura nécrotique.
2. Anémie hémolytique, thrombopénies auto-immunes.
3. Complications obstétricales (si la grossesse évolue) : prématurité, retard de croissance *in utero*, hématome rétroplacentaire, éclampsie, toxémie gravidique, syndrome HELLP (voir p. 1396).
4. Le syndrome « catastrophique » des antiphospholipides se traduit par des lésions majeures d'ischémies viscérales (neurologiques, rénales, intestinales, cardiaques...). Mortalité élevée (50 %).

Traitement

1. Prévention des accidents obstétricaux : héparine et antiagrégants plaquettaires.

2. Manifestations thrombotiques : antivitamines K. Si l'INR est maintenu au moins égal à 3, le risque de récurrence est pratiquement nul.

3. En fonction des manifestations associées, on fait appel à la corticothérapie, aux immunosuppresseurs, aux immunoglobulines intraveineuses, aux échanges plasmatiques. Ces divers traitements sont en particulier utilisés au cours du syndrome catastrophique des antiphospholipides.

ANGÉITES NÉCROSANTES

Ces vascularites ont en commun une lésion histologique : atteinte inflammatoire de la paroi artérielle ou artériolaire, avec le plus souvent nécrose fibrinoïde de la média. Les classifications reposant sur l'histologie et en particulier sur la taille des vaisseaux lésés n'ont guère d'utilité pratique. La classification suivante est plus conforme à l'approche clinique de ces affections :

1. Péri-artérite noueuse classique (due en particulier au virus de l'hépatite B), angéite allergique (médicamenteuse), purpura rhumatoïde, cryoglobulinémies mixtes, embolies multiples de cristaux de cholestérol.

2. Vascularites avec anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA) (voir p. 1009) : granulomatose de Wegener, polyangéite microscopique, angéite allergique de Churg et Strauss.

3. Vascularites des connectivites (voir rubriques précédentes).

4. Maladies systémiques rares pouvant être associées à une angéite nécrosante : maladie de Kawasaki, vascularite hypocomplémentémique de Mac Duffie, polychondrite atrophante, syndrome de Cogan.

PÉRIARTÉRITE NOUEUSE

Syn : maladie de Kussmaul et Maier. Angéite nécrosante des artères de moyen et de petits calibres (150 à 200 μ m). Souvent de cause indéterminée, parfois associée au virus de l'hépatite B (en diminution en France depuis la vaccination), plus rarement au virus de l'hépatite C, et à certaines bactéries (streptocoque, colibacille, BK). Peut être associée à des hémopathies (en particulier leucémie à tricholeucocytes et lymphomes T).

Les lésions viscérales des cryoglobulinémies mixtes (voir p. 728) et des embolies multiples de cristaux de cholestérol (voir p. 1010) sont plus des formes cliniques de périartérite noueuse qu'un diagnostic différentiel car elles peuvent entraîner les mêmes lésions histologiques.

Diagnostic

1. Altération de l'état général avec amaigrissement, fièvre, myalgies et arthralgies.

2. Manifestations cutanées (purpura infiltré souvent nécrotique, nodules, livedo, ulcérations) et multinévrites (présentes dans près de deux tiers des cas) sont les plus utiles au diagnostic : elles permettent en particulier de faire des biopsies orientées.

3. Quatre types d'atteintes viscérales sont associées à un pronostic plus péjoratif : cardiomyopathie, atteinte du système nerveux central, atteinte digestive (hémorragies, perforations, douleurs abdominales subintrales, pancréatite), atteinte rénale (insuffisance rénale, hypertension artérielle sévère ou maligne).

4. Les autres atteintes viscérales sont plus rares (sténose urétérale, orchite, surdité, atteinte oculaire).

5. La maladie de Still, le myxome cardiaque ou surtout l'endocardite d'Osler, peuvent prêter à confusion. L'existence d'une multinévrite est un argument très fort en faveur de la périartérite noueuse.

Explorations

La biopsie d'une lésion est l'argument essentiel, mais elle peut être en défaut car il s'agit d'une artérite segmentaire. Dans ces cas, l'artériographie abdominale peut être utile si elle montre des microanévrismes (rénaux, hépatiques, mésentériques).

Traitement

Repose sur les corticoïdes et, en cas d'atteinte viscérale de mauvais pronostic, sur le cyclophosphamide. Dans les formes rebelles se discutent les échanges plasmatiques et les immunoglobulines intraveineuses.

VASCULARITES    ANCA

Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA) sont décelés dans plus de 50 % des cas de glomérulonéphrites rapidement progressives    croissants et de trois angéites nécrosantes (Wegener, polyangéite microscopique, Churg et Strauss), mais ils peuvent s'observer dans d'autres affections (voir Auto-anticorps des maladies systémiques, p. 1598).

GRANULOMATOSE DE WEGENER

Maladie de cause inconnue. On évoque une réaction dysimmunitaire après contamination infectieuse des voies aériennes supérieures (principalement par des staphylocoques). Associe des lésions histologiques de granulome à cellules géantes, de vascularite, et de nécrose ischémique. Le pronostic est surtout lié à l'atteinte rénale.

Diagnostic

Début habituel dans la cinquième décennie par :

1. Des manifestations de la sphère ORL (rhinite croûteuse, sinusite, surdité).

2. Des signes pulmonaires (toux, dyspnée, hémoptysies), amenant à découvrir sur les clichés thoraciques des nodules excavés.

3. Des arthralgies et des myalgies, un purpura vasculaire, et plus rarement une multinévrite.

4. Une sclérite ou une épisclérite sont évocatrices du diagnostic : nodule rouge-violacé sur la sclère, très douloureux sans modification visuelle. Peut se compliquer de perforation.

5. Une glomérulonéphrite extracapillaire, nécrosante, avec croisants épithéliaux ; l'immunofluorescence est négative. L'atteinte rénale est présente dans 20 % des cas au diagnostic et dans près de deux tiers des cas au cours de l'évolution.

Traitement

Repose sur les corticoïdes et surtout sur le cyclophosphamide (donné pendant au moins 6 mois sous forme de bolus) ou per os. Le traitement d'entretien peut comporter de l'azathioprine ou du myco-

phénolate. Ce traitement permet d'obtenir une rémission complète dans environ deux tiers des cas, mais les rechutes sont fréquentes. Le cotrimoxazole est proposé dans certaines formes localisées, en particulier ORL en raison du rôle possible de certaines infections dans la genèse des lésions de la maladie.

POLYANGÉITE MICROSCOPIQUE

Affection principalement de la cinquième décennie. Elle a longtemps été confondue avec la PAN, mais elle s'en distingue par la topographie des lésions (artères plus petites et veinules), et l'atteinte rénale de type glomérulaire, avec une insuffisance rénale rapidement progressive et une hématurie. On peut aussi observer des hémorragies alvéolaires.

SYNDROME DE MAC DUFFIE

Syn : vascularite hypocomplémentémique. Associe cliniquement une éruption urticarienne et des arthralgies, en particulier des chevilles, biologiquement une diminution du complément et en particulier de sa fraction C1q.

EMBOLIES MULTIPLES DE CRISTAUX DE CHOLESTÉROL

Elles compliquent un athérome sévère. C'est la migration à partir de la paroi de l'aorte (surtout abdominale) ou d'une de ses branches (carotides, rénales, iliaques) de cristaux de cholestérol contenus dans les plaques athéromateuses. Ils sont décelables dans les bifurcations rétinienues à l'examen du fond d'œil ou par biopsie de lésions cutanées. Chez les patients âgés ayant un athérome sévère, l'évolution est catastrophique et risque d'être précipitée, si l'on n'a pas posé le diagnostic, par une artériographie inutile ou un traitement anticoagulant.

ANGÉITE DE CHURG ET STRAUSS

Angéite de cause inconnue, elle n'est pas due au virus de l'hépatite B.

Diagnostic

1. Manifestations initiales : asthme sévère, avec hyperéosinophilie, corticodépendant.

2. La maladie bascule vers une vascularite systémique le plus souvent à l'occasion de l'introduction iatrogène de protéines étrangères (en particulier après désensibilisation). Les manifestations cliniques sont alors proches de celles de la périartérite noueuse.

3. Péricardite et cardiomyopathie fréquentes.

Explorations

1. Examen histologique d'une lésion tissulaire : atteinte artériolaire, lésions veinulaires et granulome extravasculaire à cellules géantes.

2. Présence d'anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA, p. 1598).

Traitement

Repose sur les mêmes principes que celui de la péri-artérite noueuse. Un anticorps monoclonal anti-IL5 (mépilizumab) peut être proposé dans les formes rebelles avec hyperéosinophilie persistante.

SYNDROME DE COGAN

Associe une kératite interstitielle (qui peut passer inaperçue car souvent très transitoire) et une arthrite cochléo-vestibulaire conduisant souvent à la surdité. Il peut être associé à une insuffisance aortique et à une vascularite proche de la périartérite noueuse.

ARTÉRITES GRANULOMATEUSES

Elles touchent des artères de moyen ou de gros calibres. On distingue :

1. La maladie de Takayasu (aorto-artérite de la jeune femme) (voir ci-dessous).
2. La thrombo-angéite de Buerger (artérite inflammatoire des membres de l'homme jeune et fumeur) (voir p. 499).
3. La maladie de Horton (artérite des branches de la carotide externe des sujets âgés) (voir ci-dessous).

MALADIE DE TAKAYASU

Syn : maladie des femmes sans pouls. Touche la femme dans la deuxième ou troisième décennie dans 80 % des cas. Elle est ubiquitaire, mais s'observe électivement au Japon (d'où sa description par un ophtalmologiste japonais en 1908), en Inde, au Mexique, aux Antilles et au Maghreb. Peut être associée à une spondylarthrite ankylosante, une maladie de Crohn. Sa cause est inconnue, mais une tuberculose ancienne ou actuelle doit être recherchée. Survie à 10 ans supérieure à 90 % du fait de l'importance de la circulation collatérale. La mortalité dépend surtout des complications de l'hypertension artérielle.

Diagnostic

1. Une première phase systémique est retrouvée dans 60 % des cas, caractérisée par de la fièvre, des arthralgies et de myalgies, et par un érythème noueux ou une épiscclérite qui peuvent orienter le diagnostic. Il existe lors de cette phase un syndrome inflammatoire biologique.

2. La phase vasculaire survient après un intervalle libre de 7 ans : révélée par une claudication d'un membre à l'effort, une hypertension artérielle ou des manifestations cardiaques. À l'examen, on constate souvent l'abolition des pouls périphériques aux membres supérieurs, une insuffisance aortique. Mais, en fait, la maladie touche aussi souvent l'aorte terminale que la crosse de l'aorte (d'où la fréquence de l'hypertension d'origine vasculaire).

Explorations

1. L'imagerie de l'aorte et de ses branches montre des lésions artérielles sévères et diffuses contrastant avec la discrétion des signes cliniques : sténoses ou occlusions de trois axes cervicaux sur quatre sans aucune anomalie neurologique, occlusion de l'aorte descendante se traduisant uniquement par une hypertension artérielle modérée. Ceci est dû à la lenteur de la progression des lésions artérielles et au développement d'une importante circulation collatérale.

2. L'imagerie non invasive (échographie doppler cervicale, tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique) précise l'épaississement de la paroi artérielle, très évocateur.

3. Le diagnostic est affirmé par une biopsie artérielle orientée : granulome de la média avec cellules géantes.

Traitement

1. Corticothérapie à posologie modérée (0,5 mg/kg/j en dose d'attaque) associée à la vitamine D, au calcium et à des antiagrégants.

Les anticoagulants paraissent inutiles dans la plupart des cas. Le traitement antituberculeux n'est justifié que s'il existe une tuberculose évolutive ou des antécédents tuberculeux avérés.

2. La chirurgie est utile en cas d'hypertension artérielle réno-vasculaire, de gêne fonctionnelle majeure d'un membre, de sténoses symptomatiques de plusieurs axes à destinée cérébrale, ou de lésions anévrismales. La place des angioplasties endoluminales reste à définir.

MALADIE DE HORTON

Syn : artérite temporale. Atteint les adultes après 55 ans ; âge moyen au diagnostic d'environ 75 ans. Cette artérite granulomateuse atteint électivement les branches de la carotide externe, mais peut déborder ce territoire. Liens étroits avec la pseudo-polyarthrite rhizomélique. Cause inconnue.

Diagnostic

1. Céphalées temporales, superficielles, réveillées par le passage de la brosse dans les cheveux ou la branche des lunettes sont, surtout si elles surviennent dans un contexte de fièvre et d'amaigrissement, évocatrices. Elles s'accompagnent souvent d'une dysphagie ou de modifications de la voix.

2. La claudication de la mâchoire lors des efforts de mastication est tout aussi caractéristique ; elle n'est pas spécifique et peut aussi s'observer dans l'amylose.

3. La palpation douloureuse, ou l'absence de perception des pouls temporaux, n'est pas un bon signe séméiologique car il est souvent en défaut.

4. Les signes ophtalmologiques constituent une urgence thérapeutique : paralysies oculomotrices, et surtout baisse brutale de l'acuité visuelle par neuropathie optique ischémique antérieure aiguë.

5. Manifestations extra-carotidiennes : sténose ou une occlusion sous-clavière ou fémorale, aortite à cellules géantes, infarctus du myocarde par coronarite, accident vasculaire cérébral.

6. Manifestations extra-artérielles : douleurs des ceintures fréquentes ; cholestase et hépatite granulomateuse.

7. Les signes peuvent se résumer à une fièvre prolongée inexpliquée avec syndrome inflammatoire.

Explorations

1. L'augmentation de la vitesse de sédimentation, souvent supérieure à 100 mm à la première heure est expliquée par une augmentation des protéines de l'inflammation : protéine C réactive, fibrine, haptoglobine ; les deux dernières sont les plus fiables pour la surveillance de l'efficacité thérapeutique.

2. Biopsie d'artère temporale, en prélevant au moins 3 cm, à la recherche d'un granulome de la média, avec cellules géantes et rupture de la limitante élastique interne. L'intérêt de l'échographie doppler de l'artère temporale superficielle reste secondaire.

Traitement

1. Corticothérapie, en commençant par un bolus de 500 mg de méthylprednisolone, suivi d'une dose d'attaque de 0,7 mg/kg/jour de prednisone (1 mg/kg/jour en cas d'atteinte oculaire). Il faut y associer systématiquement un traitement préventif de l'ostéoporose (calcium,

vitamine D, et bisphosphonate par exemple). La durée de la corticothérapie à forte dose doit être la plus brève possible chez ces patients âgés. Il faut essayer d'atteindre une posologie inférieure ou égale à 10 mg/jour après 4 à 6 mois de traitement.

2. Pendant les premiers mois, en cas de lésion caractérisée des branches de l'aorte, aspirine à dose anti-agrégante, voire anticoagulants.

3. En cas d'échec se discute un traitement par hydroxychloroquine ou méthotrexate.

MALADIE DE KAWASAKI

Syn : *mucocutaneous lymph node syndrome*. Maladie du nourrisson et du petit enfant ; ne s'observe qu'exceptionnellement chez l'adulte.

Diagnostic

1. Début comme une maladie éruptive avec fièvre élevée, exanthème et énanthème profus, et des adénopathies cervicales et axillaires dont l'importance doit mettre sur la voie du diagnostic.

2. Il faut évoquer ce diagnostic rapidement, dans les cinq premiers jours, avant que n'apparaisse la desquamation des paumes et des plantes. En effet, c'est à ce stade que surviennent, en l'absence de traitement, les lésions de vascularite et en particulier les anévrismes coronaires.

Exploration

Thrombocytose supérieure à $500\,000/\text{mm}^3$, dépassant parfois le $\text{million}/\text{mm}^3$.

Traitement

Efficacité spectaculaire de l'aspirine et des immunoglobulines intraveineuses à forte dose (2 g/kg en 2 jours) pour la prévention de ces anévrismes coronaires.

POLYCHONDRITE ATROPHIANTE

Inflammation récidivante des cartilages de l'oreille, du nez, du larynx, de la trachée et des bronches. Elle commence électivement pendant la quatrième décennie.

Diagnostic

1. Chondrite du pavillon de l'oreille, qui épargne le lobule de l'oreille, présente dans 85 % des cas : elle est très caractéristique mais s'observe aussi au cours de la maladie de Wegener.

2. Aux chondrites s'associent fréquemment une hypoacousie, un syndrome vestibulaire, une épisclérite ou une uvéite, une polyarthrite séronégative.

3. Les manifestations cutanées comportent un purpura infiltré, un livedo, des phlébites superficielles et parfois des aphtes (MAGIC syndrome : *mouth and genital ulcers with inflamed cartilages*).

Complications

Atteinte cardiovasculaire : insuffisance aortique, anévrisme de l'aorte thoracique, bloc auriculo-ventriculaire. Myélodysplasie présente dans près de 30 % des cas. Vascularite proche de la périartérite noueuse.

Traitement

Il n'y a pas de traitement régulièrement efficace en dehors des corticoïdes à fortes doses. Les anticorps anti-TNF peuvent être essayés.

MALADIE DE BEHÇET

Vascularite à prédominance veineuse des petits et gros vaisseaux, de cause inconnue, touchant l'homme jeune, initialement décrite sur le pourtour du bassin méditerranéen, en particulier la Grèce et la Turquie, mais elle est en fait ubiquitaire.

Diagnostic

1. L'aphtose bipolaire est la marque la plus caractéristique de la maladie. D'autres lésions cutanées sont possibles : pseudo-folliculites, érythème noueux et hypersensibilité aux points de piqure (voir Pustules à éosinophiles amicrobiennes, p. 1055).

2. L'atteinte oculaire est redoutable car elle peut conduire à la cécité. L'uvéite antérieure à hypopion est classique. On peut également observer des uvéites postérieures, des nécroses choroïdiennes, des vascularites rétinienues, une opacification secondaire du vitré, des conjonctivites et des kératites.

3. L'atteinte des gros troncs artériels ou veineux, présente chez plus d'un tiers des patients, est un élément majeur du pronostic : phlébites surales, thromboses caves, thromboses veineuses cérébrales, syndrome de Budd-Chiari, faux anévrysmes de l'aorte redoutables. Les anévrysmes multiples des artères pulmonaires réalisent un syndrome de Hughes-Stovin lorsqu'ils sont associés à une thrombose cave.

4. Les manifestations cardiaques sont polymorphes : sténoses ou anévrysmes coronaires, péricardites, valvulopathies aortiques ou mitrales, thrombus des cavités droites (souvent associés à des thromboses caves ou à des anévrysmes artériels pulmonaires).

5. Les manifestations neurologiques, outre les thromboses veineuses cérébrales visibles au temps tardif des artériographies carotidiennes ou par une technique moins invasive en imagerie par résonance magnétique, comportent des méningites et des méningo-encéphalites, pouvant évoluer vers un état démentiel si le diagnostic n'est pas fait à un stade précoce.

6. Les autres manifestations cliniques sont plus rares : arthrites touchant surtout les genoux, les chevilles, les coudes douleurs abdominales et/ou diarrhée amenant à découvrir des ulcérations du grêle ou du côlon, ressemblant à celles de la maladie de Crohn.

Explorations

Aucun signe biologique n'est spécifique. Il existe fréquemment un syndrome inflammatoire et plus souvent une polynucléose. La recherche de l'antigène HLA-B5, plus fréquent au cours de la maladie de Behçet, n'a pas d'intérêt diagnostique. La biopsie cutanée, prélevée 2 ou 3 jours après l'injection de soluté physiologique et lue en immunofluorescence n'a qu'une valeur d'appoint.

Traitement

1. Dans les formes cutané-muqueuses, le traitement est limité à la colchicine et aux anti-agrégants auxquels on peut ajouter chez l'homme de la thalidomide en cas d'aphtose rebelle (voir p. 333).

2. En cas d'atteinte oculaire ou viscérale, on fait appel aux corticoïdes (0,5 à 1 mg/kg/j) et souvent aux immunosuppresseurs, en particulier à l'azathioprine. Les anticorps anti-TNF peuvent être utiles dans les cas rebelles.

3. En cas de thrombose des gros troncs vasculaires, les anti-vitamines K sont indiquées.

DYSTROPHIES CONJONCTIVES

Affections congénitales de la trame conjonctive (collagènes et fibres élastiques). Leur gravité tient en grande partie aux risques de complications cardiovasculaires.

I. MALADIE DE MARFAN

Syn : arachnodactylie, dolichosténomélie. Transmission autosomique dominante (mais on connaît des cas sporadiques) et la fréquence, si on ne se limite pas aux formes complètes, est évaluée entre 4 et 6 pour 100 000.

Diagnostic

Évoqué chez un adolescent de grande taille devant une arachnodactylie, une déformation thoracique (thorax en carène, cyphoscoliose, pectus excavatum), une hyperlaxité ligamentaire, des anomalies oculaires (subluxation du cristallin, myopie).

Rechercher des anomalies cardiaques (insuffisance aortique, prolapsus valvulaire mitral) et aortiques (maladie annulo-ectasique de l'aorte). Ces anomalies cardiovasculaires peuvent être isolées, en particulier la maladie annulo-ectasique. Elles sont dépistées et surveillées par échocardiographie. Le risque essentiel est la survenue d'une dissection aortique. En cas de grossesse, il faut suivre par échographies itératives le diamètre de l'aorte initiale.

Traitement

Il n'y a pas de traitement de fond.

II. SYNDROME D'EHLERS-DANLOS

Il en existe plus de 10 variétés, le plus souvent dominantes, selon le type de collagène anormal ou la nature du déficit enzymatique. Les cultures de fibroblastes permettent, dans certains laboratoires très spécialisés, de l'identifier. Le type IV résulte de mutations du gène *COL3A1*.

Diagnostic

1. Les formes cutané-articulaires associent, de façon variable, une fragilité cutanée dont témoignent de nombreuses cicatrices, une hyperlaxité ligamentaire, des hernies.

2. La fragilité artérielle et viscérale est caractéristique du type IV. La peau, fine et translucide, laisse voir les vaisseaux sous-cutanés par transparence, notamment au niveau du tronc. Une rupture artérielle peut être spontanée ou déclenchée par un traumatisme minime, une ponction artérielle. Un anévrisme ou une dissection artérielle peut précéder la rupture. L'aorte et ses grosses branches peuvent être intéressées, notamment les artères vertébrales et les carotides, avec constitution d'une fistule carotido-caverneuse. La perforation d'un viscère (tube digestif, utérus) est aussi à craindre, notamment en cours de grossesse.

Traitement

Il n'y a pas de traitement de fond. Le meilleur traitement des ruptures artérielles est préventif : pas d'investigations artérielles invasives une fois

que le diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV a été porté. L'intérêt des bêtabloquants (céliprolol) est actuellement à l'étude.

III. ÉLASTORRHEXIE SYSTÉMATISÉE

Syn : pseudo-xanthome élastique, syndrome de Groenblad-Strandberg. L'anomalie biochimique semble intéresser la biosynthèse de l'élastine ou la formation de ponts entre les diverses fibrilles élastiques.

Diagnostic

La maladie se révèle habituellement au cours de la quatrième décennie. Elle associe :

1. Des anomalies cutanées (papules jaunes chamois, signe du drapeau dans les régions axillaires et inguinales, comme s'il y avait trop de peau).
2. Des anomalies oculaires (stries angioïdes au fond d'œil, dues à des altérations de la membrane de Bruch, faisant courir le risque de déchirure de la macule et d'hémorragies rétinienues).
3. Des anomalies artérielles, moins fréquentes, mais plus graves (occlusions ou sténoses des artères des membres, insuffisance coronaire, sténose carotidienne, rupture d'artères digestives responsable d'hémorragies digestives).

Traitement

Il n'y a pas de traitement de fond.

AMYLOSES

Les amyloses ont en commun le dépôt dans les espaces extracellulaires de fibrilles linéaires, non ramifiées, prenant une configuration en feuillets bêta-plissés. Cette conformation explique les propriétés tinctoriales de toutes les amyloses : coloration rosée par le rouge Congo, biréfringence en lumière polarisée. Les composants communs aux différents types d'amylose sont des glycosaminoglycanes et le composant P, ou *serum amyloid P component* (SAP). Celui-ci représente 10 à 15 % du matériel amyloïde ; sa présence permet de réaliser des scintigraphies au SAP marqué à l'iode 123 qui ont un intérêt diagnostique et évolutif. Il existe plus d'une douzaine de types d'amylose qui sont définis par la nature du précurseur protéique principal. Outre la maladie d'Alzheimer et les encéphalopathies spongieuses, qui touchent uniquement le système nerveux central, les principaux types observés en France sont résumés dans le tableau 173.

Tableau 173. — Amyloses les plus fréquentes en France.

TYPE	PRÉCURSEUR	PRÉSENTATION CLINIQUE
AL	Chaînes légères d'immunoglobulines	Amylose diffuse (rein, foie cœur, système nerveux périphérique, tube digestif...) ou localisée (larynx, poumon, vessie, œil)
ATTR (génétique)	Transthyrétine mutée (surtout mutation 30)	Système nerveux périphérique, cœur, rein, tube digestif
Aβ2m (dialysés)	Bêta 2 microglobuline	Synoviales, os, muscles, cœur
AA	Protéine de l'inflammation SAA	Foie, reins. Consécutif à des infections ou des rhumatismes inflammatoires chroniques, à la maladie périodique, au syndrome de Muckle Wells (avec surdité)

AMYLOSE IMMUNOGLOBULINIQUE

Syn : amylose AL. Composée de chaînes légères (synthétisées par les lymphoplasmyocytes), probablement rendues insolubles par l'action des monocytes-macrophages. Un composant monoclonal est constant dans le sérum. La prolifération des plasmocytes est parfois décelable sous forme d'un myélome. Les dépôts amyloïdes sont principalement musculo-aponévrotiques, neurologiques, hépatiques et rénaux. Le pronostic de la maladie est sévère en cas d'atteinte cardiaque, d'hypotension orthostatique, de malabsorption et de myélome associé.

Diagnostic

1. Manifestations musculo-cutané-aponévrotiques évocatrices : syndrome du canal carpien, macroglossie, purpura des paupières.
2. Hépatomégalie avec cholestase.
3. Atteinte glomérulaire avec syndrome néphrotique, insuffisance rénale progressive.
4. Cardiomyopathie hypertrophique avec signes d'adiastolie.
5. Neuropathie sensitivomotrice et surtout du système nerveux autonome : hypotension orthostatique, troubles du transit.
6. Atteinte digestive : malabsorption, hémorragies.

Explorations

1. Échocardiographie : caractéristique en cas d'épaississement septal.
2. Présence d'une immunoglobuline monoclonale (IgG, IgA, parfois IgD) et d'une protéinurie (et protéinurie non sélective avec ou sans chaînes légères).
3. Autres anomalies biologiques plus rares : thrombocytémie avec corps de Jolly (par hyposplénisme), baisse du taux de prothrombine (lié à une baisse du facteur X qui est séquestré dans les fibrilles amyloïdes).
4. Mise en évidence des dépôts amyloïdes par biopsies d'organes atteints ou par des prélèvements systématiques (le plus rentable étant sans doute la biopsie des glandes salivaires accessoires).

Traitement

Il n'y a pas de traitement efficace sur les dépôts constitués. Une chimiothérapie de type myélome améliore la survie. La place de l'intensification thérapeutique (melphalan à forte dose) suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste à définir ; elle n'est guère envisageable après 65 ans.

SYNDROME DE POEMS

Acronyme désignant l'association d'une *Polyneuropathie* (axonale, surtout sensitive), d'une *Organomégalie* (hépatosplénomégalie), d'anomalies *Endocriniennes* (hypothyroïdie, diabète, hypogonadisme), d'une gammapathie *Monoclonale*, et de modifications cutanées (S pour *Skin* : hyperpigmentation, hypertrichose, aspect pseudo-sclérodermique). D'autres manifestations sont possibles : œdèmes, voire anasarque, parfois œdème papillaire ; thrombocytose.

La cause est une prolifération plasmocytaire, osseuse et ganglionnaire, d'évolution lente. Il peut s'agir en particulier d'un myélome condensant, parfois réduit à un aspect d'îlot condensant apparemment bénin.

Une association symptomatique proche (en particulier neurologique, ostéo-condensante, et dysglobulinémique) peut s'associer à des adénopathies dans le cadre d'une maladie de Castleman multicentrique (voir p. 719).

MALADIE PÉRIODIQUE

Syn : fièvre méditerranéenne familiale, maladie de Siegal-Cattan-Mamou. Maladie génétique, à transmission autosomique dominante. Affecte électivement les Juifs Sépharades et les Arméniens. En dehors de ces ethnies, le diagnostic ne doit être accepté qu'avec circonspection. Les mutations du gène de la maladie (MEFV ou marénostrine ou pyrine), localisé récemment sur le bras court du chromosome 16, sont actuellement détectables. Le diagnostic est hautement probable chez les homozygotes, plus incertain chez les sujets hétérozygotes.

Diagnostic

1. L'affection se traduit le plus souvent par des accès douloureux abdominaux fébriles, avec hyperleucocytose à polynucléaires et syndrome inflammatoire, spontanément régressifs en 24 à 72 heures.

2. Ces accès douloureux peuvent simuler un œdème angioneurotique héréditaire, une porphyrie aiguë intermittente, une colique de plomb (saturnisme), mais dans ces cas le patient est peu ou pas fébrile.

3. Les autres modes de révélation sont des crises douloureuses thoraciques (avec souvent épanchement pleural) et des arthrites.

Complication

Le risque essentiel de la maladie est la survenue d'une amylose rénale (de type AA), révélée par une protéinurie, un syndrome néphrotique et/ou une insuffisance rénale.

Traitement

La colchicine donnée de manière continue à la dose de 0,5 à 1 mg/j diminue considérablement la fréquence des accès paroxystiques. Elle a démontré un effet préventif sur la formation des dépôts amyloïdes, en particulier rénaux. Hémodialyse dans les formes avec insuffisance rénale terminale (par amylose).

HYPERPERMÉABILITÉ CAPILLAIRE IDIOPATHIQUE

Syn : syndrome de Clarkson. Rare. Fuite des protéines hors du secteur vasculaire, associée à une gammapathie monoclonale. Physiopathologie inconnue. On incrimine un effet de perméation capillaire dépendant de l'interleukine 2, des fractions tardives du complément, du *vascular endothelial growth factor* (VEGF), de certains leucotriènes.

Diagnostic

1. Phase prodromique d'allure virale (syndrome grippal, douleurs abdominales et diarrhée, rhinorrhée, dysphagie).

2. La phase aiguë est marquée par une chute tensionnelle, allant du simple malaise lipothymique au choc hypovolémique gravissime.

3. On constate alors des œdèmes du visage et des membres, avec myalgies, et souvent également des séreuses. Il n'y pas d'œdème pulmonaire et la conscience est conservée.

4. L'atteinte musculaire peut secondairement entraîner une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale aiguë.

Explorations

La fuite protidique est attestée par la discordance entre une hémocrité et une hypoalbuminémie (l'hématocrite peut dépasser 70 %) et une hypoalbumi-

némie. Il existe une immunoglobuline monoclonale sérique (surtout IgG) dans 85 % des cas.

Traitement

1. Lors de la crise : remplissage vasculaire par des colloïdes (Elohes), des cristalloïdes (Ringer-lactate).

2. En l'absence de traitement de fond réellement efficace, on propose l'association de terbutaline et d'aminophylline.

MALAKOPLAKIE

Rare. Serait due à un déficit acquis de la phagocytose lysosomiale. Les lésions élémentaires sont des plaques jaunâtres ou marrons, molles, qui siègent électivement dans l'appareil urinaire (60 % des cas) parfois le tube digestif, le rétropéritoine, les os, les ganglions, les poumons. Histologiquement, on trouve un granulome et au centre de la lésion des amas de cellules macrophagiques.

Diagnostic

1. Manifestations cliniques principalement néphro-urologiques : infections urinaires à répétition quasi constantes ; hématuries et insuffisance rénale plus tardives.

2. Des abcès des parties molles et des fistules viennent souvent compliquer l'atteinte urinaire.

Exploration

L'imagerie rénale montre habituellement une dilatation du haut appareil, consécutive aux obstacles urétéraux représentés par les plaques de malakoplakie.

Traitement

Le plus utile est une antibiothérapie au long cours, en choisissant préférentiellement une quinolone (ciprofloxacine).

SARCOÏDOSE

Syn : maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. Granulomatose tuberculoïde mais sans nécrose caséuse et non liée au bacille de Koch. Elle survient plus volontiers chez l'adulte jeune. La mortalité est inférieure à 5 %.

Diagnostic

1. Atteinte thoracique fréquente, souvent latente :

a) adénopathies hilaires non compressives, souvent associées à un érythème noueux et à des arthralgies, en particulier tibio-tarsiennes (syndrome de Löfgren) ;

b) infiltrats parenchymateux, de type interstitiel, parfois nodulaires, pouvant évoluer vers une fibrose interstitielle chronique (voir p. 534).

2. Adénopathies superficielles, diffuses ; la localisation épitrochléenne est assez caractéristique.

3. Atteinte cutanée : intéresse souvent le visage, les faces latérales du cou, la partie supérieure du thorax. Il s'agit de nodules fermes, rouge jaunâtre, parfois recouverts d'une petite squame, ou de plaques, rouge violacé, parfois ulcérés, dont la biopsie permet le diagnostic. Les

formes en nappe réalisent le lupus pernio qui présente à la vitro-pres-sion des grains lupoïdes jaunâtres.

4. Lésions oculaires : uvéites, dont l'association à une hypertrophie des parotides et à une paralysie faciale, dans un contexte subfébrile, constitue le syndrome de Heerfordt. L'association de l'hypertrophie parotidienne et d'une hypertrophie des glandes lacrymales constitue le syndrome de Mikulicz.

5. Manifestations ostéo-articulaires touchant près d'un quart des malades. Les arthralgies prédominent aux grosses articulations des membres inférieurs : elles peuvent prendre l'aspect d'une poly-arthrite aiguë. Les lacunes osseuses, pseudo-kystiques ou grillagées, décrites initialement par Jungling, intéressent électivement les doigts.

6. Manifestations cardiaques et neurologiques. Heureusement plus rares, elles ont une incidence pronostique majeure. Les myocardites peuvent être responsables de troubles de conduction, d'insuffisance cardiaque rebelle ou de mort subite. Les localisations neurologiques peuvent être responsables de paralysie faciale, de méningite à liquide clair, d'hydrocéphalie, de lésions nodulaires parenchymateuses, siégeant volontiers dans l'hypothalamus et responsables de diabète insipide.

7. Les autres atteintes viscérales sont plus rares et mieux tolérées : hépatomégalie, splénomégalie, néphropathies interstitielles et néphro-calcinose dues à une hypercalcémie.

Explorations

1. Biopsie d'une localisation : glandes salivaires, adénopathies, lésions cutanées, bronches, foie. Elle montre la présence d'un granulome, preuve diagnostique si l'on a exclu d'autres maladies responsables de granulome et en particulier la tuberculose.

2. Réactions cutanées à la tuberculine, négatives.

3. Dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine élevé en poussée, sauf chez les sujets qui ont un phénotype particulier et un taux spontanément bas de l'enzyme de conversion.

4. Le lavage broncho-alvéolaire montre un excès de lymphocytes.

5. Scintigraphie au gallium, particulièrement centrée sur le parenchyme pulmonaire.

Traitement

Corticothérapie dans les formes viscérales. Dans le cas du syndrome de Löfgren, le traitement peut être limité, dans un premier temps, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les sarcoïdoses cutanées peuvent être améliorées par les antipaludéens de synthèse.

Dans les formes graves (cardiaques et neurologiques), le méthotrexate peut être utile.

SYNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

Uvéo-méningite, de présentation proche d'une sarcoïdose ou de la maladie de Behçet. Diagnostic à évoquer devant des anomalies des phanères (mèche blanche, anomalies unguéales) et une hypoacousie. La corticothérapie est efficace, comme au cours de la sarcoïdose.

HISTIOCYTOSES LANGERHANSIENNES

Syn : granulomatoses à cellules de Langerhans. Affections d'origine inconnue, développées à partir des cellules dendritiques ou cellules de Langerhans, variété d'histiocytes, dont le siège est normalement limité aux épithéliums squameux mais qui après stimulation antigénique peuvent migrer vers les organes lymphoïdes. La définition de ces histiocytoses est histologique : lésions granulomateuses et/ou infiltration mono- ou pluritissulaire. Les organes les plus souvent touchés sont les os, la peau, les ganglions, le foie et la rate, la moelle osseuse et les poumons.

Diagnostic

1. Formes monostissulaires, les plus fréquentes :

a) Granulome éosinophile osseux : lacunes osseuses bien limitées, siégeant surtout sur les os plats (bassin, crâne, mandibules, vertèbres). L'évolution est parfois spontanément résolutive.

b) Granulomatoses pulmonaire ou histiocytose pulmonaire : terrain tabagique dans 90 % des cas, toux, dyspnée, parfois un pneumothorax, lésions radiologiques réticulonodulaires bilatérales, parfois difficiles à distinguer d'une miliaire tuberculeuse.

Le lavage broncho-alvéolaire permet le plus souvent de poser le diagnostic en montrant un excès de cellules de Langerhans (CD6 en immunomarquage). Le risque essentiel, en dehors des pneumothorax, est l'évolution vers une fibrose pulmonaire.

2. Formes diffuses :

a) L'association lacunes crâniennes, exophtalmie et diabète insipide constitue la triade caractéristique de Hand-Schüller-Christian.

b) La maladie de Letterer-Siwe touche le petit enfant et associe hépatosplénomégalie et lésions cutanées.

Exploration

La biopsie d'une lésion permet de mettre en évidence les cellules de Langerhans, comportant des granules de Birbeck, et exprimant fortement l'antigène CD1a.

Traitement

1. Granulome éosinophile : exérèse-greffe si la lésion est accessible et menaçante sur la statique osseuse ou les organes de voisinage. Radiothérapie dans les autres cas.

2. Dans les formes diffuses, les alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinblastine), l'interféron alpha à faible posologie (environ 3 millions d'unités 3 fois/semaine) peuvent être actifs. En cas de résistance à un traitement, la cladribine est prescrite par cures de 5 jours.

3. Tous les intermédiaires sont possibles entre la lacune crânienne isolée d'un granulome éosinophile, guérie par simple curetage, l'histiocytose X pulmonaire qui régresse après arrêt du tabagisme et les formes diffuses du petit enfant, rapidement mortelles.

HISTIOCYTOSES NON LANGERHANSIENNES

Cadre hétérogène regroupant plusieurs types d'accumulations histiocytaires :

1. Infections disséminées (maladie de Whipple, mycobactérioses atypiques).

2. Syndrome d'activation macrophagique, chez des sujets en état de déficit immunitaire, où une infection (généralement virale) déclenche une activation systémique des macrophages, notamment de la moelle osseuse (voir p. 730).

3. Maladies lysosomiales héréditaires (maladie de Gaucher, maladie de Niemann-Pick).

4. Maladie de Chester-Erdheim : douleurs osseuses, exophtalmie, diabète insipide, infiltration rétropéritonéale avec sténoses urétérales. Les radiographies osseuses montrent une ostéocondensation des os longs, très évocatrice. La scintigraphie osseuse est également très évocatrice. Les études récentes ont montré la fréquence des atteintes cardiaques et des atteintes vasculaires, qu'on peut dépister à l'aide d'un PET-SCAN. Biopsie d'une lésion (indispensable pour porter le diagnostic) : histiocytes chargés de lipides, exprimant les marqueurs S100, CD68, et dépourvus du marqueur CD1a.

MALADIE DE STILL DE L'ADULTE

Maladie inflammatoire de cause inconnue. La gravité de la maladie est due à la possibilité de syndromes d'activation macrophagique parfois mortels, et à plus long terme aux destructions articulaires et au risque d'amylose.

Diagnostic

Basé sur cinq critères :

1. Fièvre élevée oscillante.
2. Arthralgies et arthrites.
3. Éruptions cutanées fugaces, pseudo-urticariennes.
4. Hyperleucocytose à polynucléaires.
5. Hyperferritinémie majeure, avec diminution du pourcentage de ferritine glycosylée.

C'est un diagnostic d'exclusion après avoir écarté une cause infectieuse et d'autres maladies systémiques (lupus, périartérite noueuse).

Traitement

Anti-inflammatoires non stéroïdiens, généralement actifs. Au besoin, corticoïdes par courtes cures en cas de poussées sévères. Dans les formes rebelles, on peut faire appel au méthotrexate, aux immunoglobulines intraveineuses et si besoin, aux anticorps anti-TNF et anti-IL6.

MALADIE DE WEBER-CHRISTIAN

Syn : panniculite nodulaire récidivante fébrile. Atteinte inflammatoire, de cause inconnue, du pannicule adipeux sous-cutané (lésions de lipolyse et de cytotéatonécrose) parfois associée à une affection pancréatique. L'atteinte du tissu adipeux peut être généralisée avec des expressions viscérales polymorphes. Évolution imprévisible.

Diagnostic

Basé sur :

1. Les nouures sous-cutanées de taille variable, douloureuses, évoluant en 2 à 3 semaines vers l'atrophie « en soucoupe » ou vers la fistulisation avec élimination de la cytotéatonécrose aseptique.
2. L'évolution par poussées successives avec signes généraux fièvre, myalgies, sueurs.
3. Les manifestations profondes de panniculite mésentérique (troubles du transit, perception de tuméfactions abdominales), plus rarement péri-rénales, sont contemporaines des manifestations cutanées.
4. Les manifestations osseuses pseudo-articulaires avec images d'ostéolyse spongieuse pseudo-myélomateuse.

Examen complémentaire

La biopsie d'un élément sous-cutané montre l'aspect de nécrobiose avec liquéfaction.

Traitement

Aucun traitement n'est efficace : la corticothérapie a parfois un effet symptomatique.

FIBROSES SYSTÉMIQUES IDIOPATHIQUES

Syn : fibrosclérose multifocale idiopathique. Processus évoluant en trois phases : inflammatoire, fibroblastique, et scléreuse. Origine non néoplasique, d'expression ubiquitaire, souvent localisé, plus rarement multifocal ou systémique. Les formes localisées concernent le rétropéritoine (fibrose rétropéritonéale, voir p. 863), le médiastin (fibrose idiopathique du médiastin, voir p. 506), le territoire cervical en particulier la loge thyroïdienne (thyroïdite de Riedel, voir p. 922), l'aponévrose palmaire (maladie de Dupuytren, voir p. 1126), les corps caverneux (maladie de La Peyronie, voir p. 906), le mésentère (mésentérite rétractile), les cicatrices (chéloïdes, voir p. 1070).

SYNDROME HYPERÉOSINOPHILIQUE

Hyperéosinophilie supérieure à $1\,500/\text{mm}^3$, prolongée (plus de 6 mois) avec manifestations viscérales (mais qui peuvent être réduites) et sans cause retrouvée. Les complications viscérales (surtout cardiaques et neurologiques) font la gravité du syndrome hyperéosinophilique. Elles sont liées à la libération intra-tissulaire des protéines cationiques des éosinophiles (principalement la *major basic protein*, l'*eosinophilic cationic protein* et la neurotoxine).

En réalité, on peut aujourd'hui en distinguer trois types :

1. Un syndrome myéloprolifératif chronique (leucémie chronique à éosinophiles), caractérisé par une translocation t(1;4)(q44;q12) fusionnant les gènes PDGFR-alpha et FIP1L1, plus rarement une translocation t(5;12), impliquant le gène PDGFR-bêta (voir Leucémie chronique à éosinophiles, p. 711).

2. Une forme secondaire à la sécrétion d'interleukine 5 par un clone lymphocytaire T anormal, à croissance lente et pouvant se déclarer après plusieurs années d'évolution.

3. Dans la moitié des cas, il n'y a pas d'anomalie décelable des lignées myéloïde ou lymphoïde et le syndrome hyperéosinophilique est idiopathique.

Diagnostic

Évoqué devant des poussées d'angio-œdème, de gastro-entérite à éosinophiles et de manifestations neurologiques centrales.

Traitement

On ne traite que les patients ayant des conséquences viscérales de l'hyperéosinophilie. On commence alors par la prednisone (0,5 mg/kg en dose d'attaque) avec contrôle hebdomadaire de l'hémogramme pour trouver la dose seuil qui ramène les éosinophiles au-dessous de $600/\text{mm}^3$. En cas d'échec ou de corticodépendance, on fait appel à un anticorps monoclonal anti-IL5 (mépilizumab) en perfusions bimensuelles ou trimestrielles à la dose de 750 mg par perfusion.

TÉLANGIECTASIE HÉRÉDITAIRE

Syn : maladie de Rendu-Osler-Weber. Dysplasie vasculaire systémique génétique. Un cas pour 8 000 naissances. Transmission autosomique dominante. Trois gènes identifiés concentrent les mutations connues : 95 % concernent *ENG* ou

endogline (corécepteur du TGF- β) ou *ALK-1* (une des chaînes du récepteur du TGF- β des cellules endothéliales) ; moins de 5 % concernent *SMAD-4*, où la maladie est associée à une polypose juvénile chronique.

Diagnostic

1. Circonstances très variables d'un patient à l'autre, y compris au sein d'une même famille : anémie par carence en fer, saignement muqueux, embolie gazeuse ou septique paradoxale (abcès du cerveau), insuffisance cardiaque par hyperdébit de shunt, hypertension portale.

2. Basé sur l'association d'au moins trois des critères suivants :

- a) épistaxis récidivants ;
- b) télangiectasies cutanées ou muqueuses (notamment lèvres, langue, doigts) ;
- c) atteinte d'un apparenté du premier degré ;
- d) présence d'un ou plusieurs angiomes artérioveineux de localisation pulmonaire, cérébrale ou médullaire, hépatique, digestive.

Explorations

- a) Recherche d'une carence en fer : hémogramme et ferritinémie.
- b) Identification d'une fistule ou d'angiomes : tomodensitométrie thoracique spiralée volumique en coupe fine, échographie-Doppler hépatique, IRM ou angioscanner cérébral ou médullaire, endoscopies digestives, vidéocapsule, etc.
- c) Étude génétique par recherche de la mutation chez le sujet et, si elle peut être identifiée, chez ses apparentés.

Traitements

- 1. Épistaxis (voir p. 1465).
- 2. Angiomes à fort débit artérioveineux (neurologiques) ou hémorragiques (pulmonaires) : embolisation, ligatures artérielles. Angiomes digestifs : coagulation par laser. Angiomes hépatiques : traitement symptomatique de l'hypertension portale.
- 3. Correction d'une carence en fer : voir p. 667.
- 4. Mesures préventives : humidification nasale pluriquotidienne au sérum physiologique, proscrire la plongée sous-marine, antibioprophylaxie des soins dentaires (risque d'endocardite). Biopsie hépatique contre-indiquée.

Dermatologie

par L. Laroche

Traitements locaux en dermatologie, voir p. 342.

COMMENT RECONNAÎTRE LA CAUSE D'UNE DERMATOSE ?

L'analyse des symptômes, la recherche et l'analyse de la lésion élémentaire constituent les bases du diagnostic dermatologique.

I. SYMPTÔMES DERMATOLOGIQUES

Signes fonctionnels

1. Le prurit, caractérisé par le besoin involontaire de se gratter, est le signe le plus fréquent. Il peut être isolé ou associé à une dermatose. C'est un important facteur de modification d'une lésion dermatologique, par surinfection, érosion ou lichénification.

2. Les autres signes sont rares : sensation de brûlure, de tension, dysesthésies.

3. Les syndromes vasomoteurs des extrémités s'accompagnent de douleurs dans le syndrome de Raynaud, de brûlures douloureuses dans l'érythromélgie.

4. Les parasitophobes consultent pour de fausses sensations de prurit. Ils présentent précautionneusement dans une boîte quelques squames censées représenter ou contenir les parasites. L'examen microscopique est négatif.

Lésions élémentaires dermatologiques

1. Elles constituent l'aspect analytique, unitaire, initial de la dermatose. Ces lésions sont :

- a) les érythèmes (p. 1028) ;
- b) les squames (p. 1030) ;
- c) les dyschromies (p. 1066) ;
- d) le purpura (pp. 675 et 734) ;
- e) les papules (p. 1036) ;
- f) les vésicules (p. 1042) ;
- g) les bulles (p. 1045) ;
- h) les pustules (p. 1054) ;
- i) les nodules cutanés (p. 1057) ;
- j) les kératoses actiniques (p. 1041) et les kératodermies palmo-plantaires ;
- k) les scléroses (p. 1067) ;
- l) les atrophies (p. 1068) ;
- m) les ulcérations (p. 1059) ;

n) les tumeurs (pp. 1077 et suivantes) et les lymphomes cutanés primitifs (pp. 1086 et suivantes), qui peuvent prendre des aspects sémiologiques différents : macules, papules, nodules, parfois centrés par une ulcération.

2. Certaines lésions élémentaires s'associent entre elles : lésion érythémato-squameuse, lésion érythémato-vésiculeuse, lésion papulo-vésiculeuse, sans qu'on puisse déterminer celle qui a débuté.

3. Une même lésion élémentaire (vésicule par exemple) peut résulter de plusieurs causes différentes : varicelle, zona, herpès, dysidrose, eczéma. Le diagnostic n'est pas facile devant un élément vésiculeux unique et on conçoit la fragilité de la règle : un seul élément, s'il est net, suffit au diagnostic.

Lésions secondaires

1. C'est l'aspect évolué d'une lésion, souvent modifiée par le prurit, l'infection, l'application d'un produit qui la masque ou la modifie (eczématisation, action caustique). La lésion secondaire n'est pas spécifique, l'aspect pouvant être commun à différentes lésions élémentaires : érosion punctiforme arrondie, secondaire au grattage d'une papule, d'une vésicule, d'une pustule ; les éléments secondaires peuvent être dyschromiques, squameux, croûteux, scléreux, atrophiques, érosifs, ulcérés. Cependant, la disposition, la diffusion et la topographie permettent de qualifier ces lésions.

2. L'évolution de la maladie peut déterminer une présentation particulière : poussée unique et les éléments sont tous du même âge, poussées multiples avec éléments d'âges différents et coexistence de lésions élémentaires et secondaires.

3. Un polymorphisme lésionnel peut correspondre à plusieurs situations :

a) une seule maladie explique toutes les lésions. Dans une maladie aiguë, ce polymorphisme est expliqué par le mélange d'une lésion primaire et de lésions secondaires évoluées. Dans une maladie chronique récidivante, le mélange de plusieurs poussées donne régulièrement un polymorphisme (acné polymorphe). Dans un lupus érythémateux systémique coexistent plusieurs lésions élémentaires (érythème, purpura). Dans une génodermatose (Recklinghausen, sclérose tubéreuse), c'est l'association de lésions différentes induites par le même mécanisme pathogénique qui constitue le tableau pathologique ;

b) plusieurs processus pathologiques différents et indépendants peuvent s'associer chez un même malade.

Manifestations générales

À ces lésions proprement cutanées ou muqueuses peuvent s'associer des atteintes viscérales : syndromes cutanéoganglionnaires, hépatiques, osseux, etc.

II. CONDUITE DU DIAGNOSTIC

Examiner un sujet complètement nu

1. La reconnaissance de la lésion élémentaire représente le point de départ aux hypothèses diagnostiques. Il faut savoir la rechercher au

sein des lésions secondaires plus voyantes : à la périphérie des éléments anciens, à distance en peau saine.

2. La disposition des lésions (par exemple, zoniforme, en bouquet), leur topographie (par exemple, zones exposées à la lumière, plis, extrémités) participent à réduire les hypothèses diagnostiques.

3. Enfin, le reste de l'examen général toujours associé à l'interrogatoire permet de préciser son évolution et les associations (douleur, fièvre, adénopathie satellite...).

Difficultés du diagnostic dermatologique clinique

1. La lésion élémentaire n'est pas suffisamment caractéristique :

- a) parce que réduite à un seul élément ;
- b) parce que son aspect est similaire quelle qu'en soit la cause (nodules par exemple) ;
- c) parce qu'elle est masquée ou modifiée par un traitement, parce que seules sont présentes des lésions secondaires.

2. La dermatose est polymorphe, les éléments secondaires pouvant être aussi interprétés comme des lésions initiales : achromie, atrophie, pigmentation, etc.

3. Plusieurs lésions élémentaires associées peuvent traduire une expression particulière de la maladie ou deux maladies simultanées : une vésicule de varicelle associée à des bulles peut témoigner d'une varicelle bulleuse ou correspondre à l'association d'une varicelle à un impétigo, un syndrome de Lyell staphylococcique, une toxidermie.

4. Deux affections comportant la même lésion élémentaire évoluent simultanément : le diagnostic clinique peut alors être très difficile.

Explorations

Elles peuvent être utiles lorsque le diagnostic est établi mais, par sa gravité, exige une certitude absolue (néoplasie, lymphome), ou lorsque le diagnostic est hésitant.

1. Les techniques paracliniques utilisent :

- a) l'examen en lumière de Wood ;
- b) la biopsie ou la biopsie-exérèse pour l'analyse anatomopathologique ;
- c) le cytodagnostic de Tzanck ;
- d) les prélèvements mycologiques, bactériologiques, parasitologiques et virologiques ;
- e) les sérologies de la syphilis (voir p. 1558) ou d'infections virales.

2. Ces examens peuvent être complétés par d'autres à visée étiologique et pronostique (anticorps antinucléaires, électrophorèse du sérum, biopsie rénale...).

3. La recherche d'auto-anticorps déposés sur une structure cutanée par une technique d'immunofluorescence directe, effectuée sur biopsie cutanée conservée dans l'azote liquide, est utile dans le diagnostic des maladies bulleuses auto-immunes, des vascularites et du lupus érythémateux systémique.

4. La recherche d'un anticorps circulant effectuée par immunofluorescence indirecte, apporte un argument supplémentaire pour le diagnostic des maladies infectieuses (test d'immunofluorescence tréponémique par le FTA [*Fluorescent treponemal antibody*], voir p. 1558) ou des maladies bulleuses auto-immunes.

5. Les techniques d'immunohistochimie sont indispensables pour le diagnostic des lymphomes cutanés primitifs ou même les localisations cutanées secondaires d'hémopathies/lymphomes ganglionnaires. Elles permettent d'identifier la présence membranaire ou intra-cytoplasmique de marqueurs cellulaires de différentes lignées cellulaires (par exemple, lymphocytes T, lymphocytes B, plasmocytes...).

6. Les techniques de biologie moléculaire (PCR) sont devenues très utiles dans le diagnostic de certaines infections comme la tuberculose cutanée mais aussi l'herpès, la varicelle/zona, l'urétrite à *Chlamydia trachomatis*. Elles peuvent aider au diagnostic de lymphomes cutanés par la recherche de monoclonalité T ou B sur les biopsies cutanées.

ÉRYTHÈMES

L'érythème se caractérise par une coloration rouge de la peau, non infiltrée (à la différence des papules), qui disparaît à la vitropression (à la différence du purpura et des colorations pigmentaires).

I. ÉRYTHÈME GÉNÉRALISÉ

L'éruption érythémateuse peut avoir un aspect variable selon les localisations, par exemple morbilliforme par endroits, scarlatiniforme par ailleurs. Ceci s'observe dans la maladie de Still, la rubéole. L'éruption à l'ampicilline au cours de la mononucléose infectieuse, les manifestations précoces de la réaction du greffon contre l'hôte.

Scarlatiniforme

En nappes rouges, sans intervalle de peau saine. Principales causes :

1. Scarlatine (voir p. 788).
2. Infections streptococciques ou staphylococciques.
3. Rubéole (togavirus) (voir p. 788).
4. Les viroses (Epstein-Barr virus principalement).
5. Maladie de Kawasaki (voir p. 1013).

6. Érythèmes médicamenteux : surtout antibiotiques, mais aussi les sulfamides, les sels d'or, la quinine et les opiacés.

7. Érythèmes mercuriels.

Morbilliforme

En macules érythémateuses séparées par des intervalles de peau saine. Principales causes :

1. Rougeole (voir p. 786).
2. Mégalythème épidémique (parvovirus B19 ; 5^e maladie ; voir p. 780).
3. Autres viroses (Epstein-Barr virus très souvent en association avec la prise d'antibiotiques de type ampicilline, virus de l'hépatite B, écho-virus, coxsackies ; cytomégalovirus et virus de l'immunodéficience humaine dans les primo-infections).
4. Toxoplasmose.
5. Maladie de Kawasaki (voir p. 1013).
6. Fièvre boutonneuse méditerranéenne (voir p. 812).
7. Forme exanthématique de la polyarthrite juvénile (voir p. 1098).
8. Érythèmes médicamenteux : antibiotiques principalement (surtout ampicilline), mais aussi sulfamides, barbituriques, anti-inflammatoires non stéroïdiens et anticomitiaux.

Roséoliforme

Macules érythémateuses rosées, pâles et ovalaires, parfois peu visibles, sans signes généraux. Principales causes :

1. Roséole de la syphilis secondaire (voir p. 1089).
2. Exanthème subit ou 6^e maladie (herpès virus type 6, voir p. 767).
3. Mégalérythème épidémique (parvovirus B19).
4. Rubéole (voir p. 788).
5. Érythèmes médicamenteux (antibiotiques, sulfamides, barbituriques).

II. ÉRYTHÈME LOCALISÉ

L'aspect, le siège et les circonstances de déclenchement orientent le diagnostic.

Causes externes

Elles sont aisément reconnues ; l'érythème dessine les contours de l'agent pathogène :

1. Dermite artificielles : grande fréquence, dues aux innombrables produits caustiques ou à topiques (crèmes, pommades, gels...).
2. Photodermatoses, en particulier dermatites des prés (voir p. 1051).

Érythèmes infectieux

1. Intertrigos (atteinte des plis) : associés à des suintements avec macération et des lésions squameuses ; souvent mixtes (streptococciques, ou staphylococciques et candidosiques).

2. Érysipèle streptococcique (dermo-hypodermite), surtout sous des aspects dégradés (voir p. 766).

3. Érysipélateoïde du rouget du porc (voir p. 787).

4. Érythème chronique migrant de Lipschütz (voir Maladie de Lyme, p. 778).

Érythème pigmenté fixe

Pathognomonique d'une cause médicamenteuse, il débute souvent par un stade érythémateux pur sous forme de plaque ovale, à contour net et évoluant spontanément vers une pigmentation séquelairale définitive. Il récidive au même endroit à chaque prise du médicament responsable en association avec d'autres lésions similaires à d'autres endroits. Une atteinte muqueuse est possible. Analgésiques pyrazolés, barbituriques, sulfamides, cyclines et carbamazépine sont le plus souvent incriminés.

Érythrocyanoses

Siègent électivement sur les extrémités et font discuter selon les cas :

1. Une cyanose secondaire à une hypoxie ou à une méthémoglobiniémie (voir p. 698). Cette cause générale éliminée, on discute les causes dermatologiques de cyanose.

2. Une acrocyanose : touche mains et pieds, hyperhidrose souvent importante (voir p. 502).

3. Une érythromélgie (ou érythermalgie) : crises douloureuses des extrémités déclenchées par la chaleur. L'intensité de la douleur à type de brûlure est insupportable. Elle est calmée par le bain des extrémités dans l'eau froide. S'y associent un érythème des extrémités, un œdème et une hypersudation. On lui trouve parfois une cause : syndromes

myéloprolifératifs (où elle peut être précoce et inaugurale), diabète, lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques. Malgré les explorations, beaucoup d'érythroméalgies restent sans cause reconnue. L'acrodynie des intoxications au mercure réalise un tableau similaire avec hypertension artérielle.

Livedo

Syn : cyanose réticulée. Doit être distingué du livedo banal déclive de stase. Le livedo inflammatoire permanent et surtout quand il est papuleux doit faire toujours rechercher une vascularite et, en particulier, une périartérite noueuse et un syndrome des antiphospholipides (syndrome de Sneddon).

Érythème avec œdème

Prédominant sur le visage et la partie supérieure du tronc, de couleur lilacée, évoque avant tout une dermatomyosite (voir p. 1003).

LÉSIONS SQUAMEUSES

Caractérisées par une accentuation pathologique de la desquamation physiologique cutanée. L'examen d'une dermatose squameuse non identifiée doit être complété par le grattage systématique à la curette de Bröcq, l'examen en lumière de Wood et un examen mycologique. Les dermatoses squameuses peuvent être desquamatives pures ou érythémato-squameuses.

I. DERMATOSES SQUAMEUSES PURES GÉNÉRALISÉES

Syn : ichtyose.

1. Rarement acquise : lèpre, sarcoïdose, dénutrition, traitement hypolipémiant, syndrome paranéoplasique (maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien, cancer bronchopulmonaire ou mammaire).

2. Congénitale le plus souvent, se révélant dans la première moitié de la vie, transmise selon deux modes : dominant le plus fréquent, récessif lié au sexe le plus rarement. Elle s'accompagne d'un déficit en stéroïde-sulfatase. Associée à une neuropathie périphérique, elle doit faire évoquer le diagnostic de maladie de Refsum (p. 1201).

Diagnostic

Les squames sont imbriquées entre elles de façon géométrique, respectant les plis, atténuées l'été, s'aggravant par temps sec et froid.

Traitement

Symptomatique : agents kératolytiques (salicylés, pommade à l'urée), les émoullients (Dexeryl, Cérat frais) et les rétinoïdes topiques ou généraux (voir p. 311).

II. DERMATOSES ÉRYTHÉMATO-SQUAMEUSES GÉNÉRALISÉES

Diagnostic

1. L'éruption est passagère : exanthème infectieux à son stade de desquamation.

2. L'éruption est durable et chronique et couvre plus de 80 % de la surface corporelle : on parle d'érythrodermies. Celles-ci peuvent être érythémato-squameuses proprement dites ou sèches. Un excellent signe est l'atteinte des régions palmo-plantaires (respectées dans les atteintes infectieuses). Elles peuvent également être vésiculo-œdémateuses, plus rarement purpuriques.

Principales causes

1. Médicaments : antibiotiques, tonocardiaques, anticoagulants ; insuline et ACTH pour les formes humides.

2. Forme érythrodermique d'une autre maladie cutanée : psoriasis, eczéma, lichen ou lymphome cutané (syndrome de Sézary, mycosis fongique), pityriasis rubra pilaire. Au cours de la gale, l'érythrodermie est possible (gale norvégienne).

3. Chez le nourrisson, il s'agit généralement d'une parakératose infectieuse généralisée, à partir d'un érythème fessier (érythrodermie desquamative de Leiner-Moussous). Régression en quelques semaines par bains antiseptiques, colorants et, le cas échéant, antibiothérapie générale. Les candidoses congénitales peuvent prendre un aspect érythrodermique.

4. Érythrodermie ichtyosiforme congénitale :

a) Dans la forme sèche de Brocq, elle se traduit dès la naissance par une érythrodermie ou un aspect de bébé collodion. Des signes pyramidaux peuvent être associés (syndrome de Sjögren-Larsson, lié à une anomalie enzymatique d'une aldéhyde déshydrogénase).

b) Dans la forme bulleuse, l'aspect érythémato-squameux et kératosique domine à partir la 2^e enfance.

III. DERMATOSES ÉRYTHÉMATO-SQUAMEUSES LOCALISÉES

Causes nombreuses :

1. Psoriasis : voir ci-dessous.

2. Pityriasis rosé de Gibert : voir p. 1033.

3. Parakératoses psoriasiformes et pityriasiformes : voir p. 1034.

4. Dermatophyties : voir p. 1084.

5. Épidermophyties (pityriasis versicolor) : voir p. 1034.

6. Érythrasma : voir p. 1034.

7. Parapsoriasis et érythèmes prémycosiques : voir p. 1035.

8. Lupus discoïde et vespertilio : voir p. 1035.

PSORIASIS

Cause encore inconnue. Début à tout âge avec cependant deux pics définissant deux types de psoriasis : le type I (75 % des patients) avec début précoce avant 40 ans, souvent familial, fortement associé à l'haplotype HLA-Cw*0602 et au gène de susceptibilité *PSORS1*, d'évolution sévère dans son étendue et marquée par des rechutes fréquentes ; le type II, moins agressif, à début tardif après 40 ans, faiblement associé aux gènes précédemment cités.

Diagnostic

Taches (psoriasis en gouttes des sujets jeunes), plaques ou plus rarement, éléments circinés annulaires, tous bien limités, qui sont caractérisés par :

1. Leur topographie : genoux, coudes, région sacro-lombaire, mais également parfois tout le corps, y compris le cuir chevelu et les ongles dans les formes tenaces ; l'atteinte du visage cependant est rare.

2. Leur aspect évocateur : plaque érythémateuse très bien limitée, surmontée d'une squame d'aspect micacée et dont le grattage à la curette découvre, classiquement, trois couches : squameuse (tache de bougie), lamelleuse, se détachant d'un seul bloc (pellicule décollable), et enfin le derme humide avec fin piqueté hémorragique (rosée sanglante).

3. Leur évolution chronique ; les poussées sont souvent déclenchées par des facteurs émotionnels, mais aussi certains médicaments (bêta-bloquants, sels de lithium, interféron, et aussi les antipaludéens de synthèse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les anti-inflammatoires, l'imiquimod voire même les anti-TNF alpha).

4. Parfois l'éruption peut se cantonner aux grands plis (psoriasis inversé, non squameux) et ne doit pas être confondue avec un intertrigo infectieux, notamment mycosique.

Exploration

Biopsie cutanée : hyperacanthose, papillomatose, micro-abcès de Munro-Sabouraud à polynucléaires neutrophiles.

Complications

1. Érythrodermies psoriasiques : souvent déclenchées par corticoïdes généraux, sels d'or, anti-inflammatoires non stéroïdiens ou antipaludéens de synthèse.

2. Psoriasis pustuleux : les poussées pustuleuses peuvent être localisées, figurées ou diffuses confinant à l'érythrodermie. La présence des pustules stériles à polynucléaires neutrophiles peut orienter abusivement vers une infection microbienne dont le traitement inadapté serait inefficace. Cette forme inflammatoire du psoriasis est justiciable d'un traitement oral par les rétinoïdes.

3. Rhumatisme psoriasique : touche les articulations sacro-iliaques et les petites articulations (en particulier les inter-phalangiennes proximales) ; sérologie rhumatoïde négative.

4. Comorbidités : prévalence plus élevée du syndrome métabolique (voir p. 959), de la maladie de Crohn, des risques cardiovasculaires, de la dépression et du risque de cancer, principalement épidermoïde cutané, en rapport avec les traitements co-carcinogènes du psoriasis.

Traitement

Ne jamais prescrire de corticoïdes généraux et de médicaments inducteurs de psoriasis (voir plus haut) qui peuvent faciliter l'apparition d'une érythrodermie.

1. Traitement local :

a) les kératolytiques décaper les squames avec de la vaseline salicylée (2 à 10 % pendant quelques jours) ;

b) les dermocorticoïdes donnent des résultats brillants, mais les récives sont rapides. La renforcer par des pansements occlusifs, par cures de 10 à 20 jours ;

c) les dérivés de la vitamine D3 (calcipotriol, tacalcitol), seuls ou mieux dans une forme combinée avec les dermocorticoïdes, sont très utiles ;

d) les rétinoïdes locaux (tazarotène) améliorent les lésions mais sont plus irritants que les corticoïdes locaux ;

e) la photothérapie comprend la PUVAthérapie (voir p. 304) ainsi que la photothérapie UVB-TL01. La dose totale cumulative d'UVA ne doit pas dépasser 1 200-1 500 J en raison du risque de survenue de carcinomes épidermoïdes, voire de mélanome. Ces deux techniques sont actives et indiquées dans les psoriasis extensifs et photosensibles ;

- f) les émoullients représentent de bons adjuvants ;
- g) la physiothérapie rend des services : cures héliomarines ou thermales.

2. Traitement général :

a) l'acitrétine est efficace dans les formes pustuleuses, érythrodermiques et en plaques (souvent en association avec de la PUVAthérapie). Utilisée à la dose de 0,5 mg/kg/j environ 6 mois et adaptée à l'efficacité et à la tolérance cliniques, et sous contrôle des fonctions hépatiques et des lipides sanguins. Chez la femme, une contraception efficace pendant le traitement, et maintenue 2 ans après l'arrêt, est indispensable ;

b) le méthotrexate est indiqué dans les formes résistantes aux traitements classiques, qu'il s'agisse d'une forme extensive en plaques, d'une forme pustuleuse, voire érythrodermique, et dans les formes arthropathiques. Administré sous forme orale ou injectable (intra-musculaire ou sous-cutanée) avec une dose test initiale de 2,5 à 5 mg, puis de 7,5 à 25 mg/semaine. Impose une surveillance régulière de l'hémogramme et des transaminases ;

c) la ciclosporine, à la dose de 2,5 mg/kg au début (sans dépasser 5 mg/kg), est utilisée en cures courtes de 3 mois dans les formes résistantes aux traitements classiques ;

d) les biothérapies par anti-TNF alpha (étanercept, infliximab), adalimumab, antirécepteur IL-12/IL-6 (Stelara), ciblent un acteur de la réaction immunitaire impliquée dans le psoriasis. Elles sont très onéreuses et sont indiquées dans les psoriasis en plaques modérés à sévères ou ayant un retentissement psychosocial important et après échec de deux des trois traitements suivants : photothérapie, méthotrexate, ciclosporine.

PITYRIASIS ROSÉ DE GIBERT

Dermatose éruptive assez fréquente au printemps et en automne, mais parfaitement bénigne.

Diagnostic

1. Débute souvent par un grand médaillon, basi-thoracique, isolé pendant quelques jours.

2. Puis l'éruption envahit tout le thorax, la racine des membres, mais respecte toujours le visage et le cuir chevelu : taches lenticulaires rosées, surmontées d'une desquamation, et médaillons plus grands, parallèles à l'axe des côtes et formés d'une partie périphérique squameuse et d'une partie centrale brunâtre, d'aspect gaufré ou plissé. Le prurit est modéré ou nul.

3. L'évolution est cyclique, s'étend sur 4 à 8 semaines, la guérison est la règle.

Traitement

Aucun topique ne doit être appliqué, étant donné le caractère très irritable de ces lésions (risque d'eczématisation).

PITYRIASIS VERSICOLOR

Épidermomycose très fréquente due à *Malassezia furfur*.

Diagnostic

Siège électivement sur le thorax où il donne des taches jaune-chaouis bien limitées, recouvertes d'une desquamation qui se clive facilement, sans saigner (signe du copeau). Il peut avoir, après exposition solaire, un caractère achromiant, forme clinique actuellement la plus fréquente qui ne se repigmente qu'après traitement spécifique suivi d'une exposition solaire.

Traitement

Antimycosiques imidazolés par voie locale (kétoconazole) : appliquer une fois sur toute la surface du corps, cuir chevelu compris.

PARAKÉRATOSES PSORIASIFORMES ET PITYRIASIFORMES

Diagnostic

1. Éruption souvent étendue, symétrique, plus ou moins prurigineuse et dont la lésion élémentaire reproduit grossièrement, soit une lésion de psoriasis (mais non l'aspect du grattage systématique à la curette), soit une lésion de pityriasis rosé (mais sans la couleur chamois, ni la disposition typique en médaillons). Le caractère mal limité, l'absence de topographie élective complètent le tableau.

2. Les dartres (ou eczématides, souvent achromiantes) entrent dans ce cadre. Changeant de place à chaque récurrence, ils peuvent correspondre à un eczéma atopique à minima.

3. Les lésions à type de dartres fixes doivent faire rechercher une autre entité : mycose, parapsoriasis en plaques, lymphome cutané, lèpre, mucinose folliculaire.

Explorations

Il est classique de chercher un foyer bactérien (cutané, ORL...) ou mycosique.

Traitement

1. Cure du foyer infectieux ou mycosique s'il est décelé.

2. Traitement symptomatique par bains antiseptiques associés à des imidazolés voire des dermocorticoïdes.

ÉRYTHRASMA

Dû à *Corynebacterium minutissimum*.

Diagnostic

Placards érythémateux ou bruns, de surface homogène et finement squameuse, de limite nette. Les plis axillaires et inguinaux sont touchés de façon symétrique.

Traitement

Comporte un imidazolé local voire de l'érythromycine per os à la dose de 1 g pendant 7 jours.

PARAPSORIASIS

Il existe trois variétés :

1. Le *parapsoriasis en plaques*, formé de quelques placards érythémateux finement squameux bien limités, siégeant sur la racine des membres inférieurs (surtout fesses, mais aussi plis de flexion), les seins chez la femme, parfois associé à un prurit. Il représente une forme débutante de mycosis fongoïde. L'histologie est soit non spécifique (répéter les biopsies), soit retrouve un aspect de mycosis fongoïde débutant (p. 1086).

2. Le *parapsoriasis digitiforme*, plus fréquent chez l'homme, se présente sous la forme de nombreuses lésions ovalaires, rose-jaunâtre, recouvertes d'une très fine squame, parfois prurigineuses siégeant de préférence face interne des membres et face latérale du thorax. L'histologie est le plus souvent non spécifique. Sensibles aux rayons UV et aux dermocorticoides, les lésions ont tendance à récidiver.

3. Le *parapsoriasis en gouttes*, davantage papuleux qu'érythémato-squameux, touche les sujets jeunes et se caractérise par des éléments papuleux recouverts d'une squame-croûte enlevée d'un bloc (pain à cacheter). L'évolution est parfois récidivante. Il n'existe pas de traitement spécifique.

ÉRYTHÈMES PRÉMYCOSIQUES

Précèdent de plusieurs années l'installation d'un mycosis fongoïde (voir p. 1086).

Diagnostic

Lésions prurigineuses formant des placards érythémato-squameux figurés, des lésions eczémato-lichéniennes. Leur étendue est variable, allant de quelques éléments à une grande érythrodermie.

Explorations

1. L'histologie est le plus souvent non spécifique et les prélèvements doivent être répétés.

2. Les techniques de biologie moléculaire ne permettent que très rarement d'affirmer précocement le caractère clonal de la prolifération lymphocytaire T épidermotrope.

MANIFESTATIONS CUTANÉES DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX

Lésions polymorphes, dont certaines sont caractéristiques de la maladie (voir la définition du lupus érythémateux systémique p. 1001).

Diagnostic

1. Lupus érythémateux aigu : érythème malaire en ailes de papillon (vespertilio, voir Diagnostic des nez rouges, p. 1080) ; lésions érosives muqueuses ; érythèmes diffus, morbilliforme, papuleux, eczématiforme (la localisation aux zones interarticulaires des mains est très évocatrice) ; lésions bulleuses plus rares.

2. Lupus érythémateux subaigu : lésions annulaires ou psoriasiformes disséminées ou surtout des régions exposées à une photosensibilisation (décolleté).

3. Lupus érythémateux chronique ou discoïde : plaques érythémato-squameuses, évolution atrophique, dyschromique, cicatricielle. Localisation fréquente aux pavillons des oreilles et au cuir chevelu.

4. Manifestations moins caractéristiques : livedo réticulé, télangiectasies péri-unguéales, alopecie diffuse.

Explorations

Biopsie et étude en immunofluorescence d'une zone atteinte et en peau saine : présence de dépôts d'immunoglobulines et/ou de complément à la jonction dermo-épidermique, d'aspect granuleux (différence avec le caractère linéaire des dépôts des dermatoses bulleuses auto-immunes).

Traitement

Voir Lupus érythémateux systémique. La dapsone est remarquablement active dans les formes bulleuses.

DIAGNOSTIC DES PAPULES**I. PAPULES ŒDÉMATEUSES**

Le soulèvement cutané répond à un œdème dermique, donnant des éléments ortiés. La papule œdémateuse s'efface par vitropression.

Causes

1. Urticaire et équivalents (œdème de Quincke, dermographisme) : voir p. 1037.
2. Érythème polymorphe : voir p. 1053.
3. Prurigo : voir p. 1038.
4. Syndrome de Sweet : voir p. 1058.

II. PAPULES INFILTRÉES

Élevures dures et non résorbables à la pression.

Causes

1. Lichen plan : voir p. 1039.
2. Syphilides papuleuses : voir p. 1089.
3. Tuberculides papuleuses et papulo-nécrotiques.
4. Sarcoïdose cutanée : voir p. 1019.
5. Acrodermatite de Gianotti et Crosti : accompagne la période d'invasion de certaines infections virales : hépatites, virus coxsackie, ÉCHO, cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr.

III. PAPULES DYSMÉTABOLIQUES

Les lésions papuleuses sont dues à l'accumulation extra-cellulaire dans le derme d'une substance dite de surcharge. Il s'agit de maladies rares.

Causes

1. Amyloses cutanées : lichen amyloïde, gros éléments papuleux rouge orangé sur la face interne des membres inférieurs ; purpura vasculaire déclive.
2. Mucinoses cutanées : voir p. 1041.
3. Lipéo-protéinoïdose (Urbach-Wiethe), ou hyalinose cutanéomuqueuse. Très rare, associe micropapules ivoirines du visage avec atteinte laryngée (enrouement).
4. Protoporphyrémie érythropoïétique (voir p. 1052) : elle laisse au niveau du visage des lésions papuleuses translucides qui sont proches de la hyalinose cutanéomuqueuse par son aspect clinique et par l'existence d'une surcharge semblable sur le plan histologique et de l'ultrastructure.
5. Surcharge médicamenteuse par la polyvinylpyrrolidone.

IV. PAPULES FOLLICULAIRES

Centrées par un orifice pileaire, elles donnent une sensation de râpe au palper (spinulosis).

Causes

1. Kératose pileaire rouge, souvent associée à une érythrocyanose.
2. Lichen folliculaire, qui peut se compliquer d'une alopecie cicatricielle (syndrome de Graham-Little-Lassueur).
3. Pityriasis rubra pileaire : papules recouvertes d'un cône corné blanc et adhérent. L'évolution de la forme aiguë de l'enfant est raccourcie par les rétinoïdes.
4. Génodermatoses : maladie de Darier (voir p. 1042), maladie de Cowden (voir p. 1072), sclérose tubéreuse de Bourneville, syndrome de Gorlin (ou naevomatose baso-cellulaire).
5. Lymphomes cutanés : voir p. 1086.

V. PAPULES KÉRATOSIQUES

Kératose actinique : voir p. 1041.

VI. PAPULES ATROPHIQUES

Papulose atrophiant maligne de Degos : voir p. 1042.

URTICAIRE

Très fréquente, donne la lésion papulo-œdémateuse la plus pure.

Diagnostic

1. Éruption très prurigineuse, fugace, parfois polycyclique et figurée.
2. Si les lésions sont fixes, les lésions sont dites « urticariennes » et doivent faire évoquer une vascularite et pratiquer une biopsie.
3. Le dermographisme répond à l'existence, de façon prolongée, d'une élévation ortiée après frottement mécanique du tégument.
4. L'œdème de Quincke est une variété hypodermique d'urticaire : l'œdème touche paupières, lèvres, parfois tout le visage ; la survenue d'un œdème de la glotte, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, impose un traitement d'urgence.

Enquête étiologique

1. Dans les formes aiguës, elle est commune à ces trois affections :
 - a) rôle des agents physiques : eau, chaleur, rayons ultra-violets et rayons X, froid (recherche d'une cryoglobulinémie). L'urticaire au soleil peut traduire une protoporphyrémie érythropoïétique ;
 - b) rôle des agents organiques : plantes, piqûres d'insectes, contact avec poissons ou méduses ; rechercher une parasitose de façon systématique : kyste hydatique, mais aussi ténia et amibiase. Les parasitoses déclenchent une urticaire surtout durant leur phase viscérale. Les impasses parasitaires comportent fréquemment une urticaire (*toxocara canis*). L'allergie au *Candida albicans* ou à une infection microbienne ou virale (hépatite virale en particulier) peut être responsable d'une urticaire ;
 - c) rôle d'une sensibilisation interne, médicamenteuse avant tout (pénicilline et autres antibiotiques, vaccins et sérums, antalgiques), mais aussi alimentaire (à mettre en évidence par des régimes d'exclusion).

2. Dans les urticaires chroniques (durée > 3 mois), l'enquête ci-dessus est généralement négative. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire, sauf en cas d'atteinte céphalique où l'on recherchera à titre de système une dysthyroïdie, une infection latente (panoramique dentaire, radio des sinus, ECBU chez la femme). L'association à une protéinurie et une surdité évoque un syndrome de Muckle-Wells (voir Amyloses, p. 1016).

3. Des éruptions urticariennes, non réaginaires, peuvent être plus rarement symptomatiques d'autres affections : collagénoses, maladies congénitales de l'activation du complément (oedème angio-neurotique), dysglobulinémies monoclonales. La fixité des lésions doit faire pratiquer une biopsie avec immunofluorescence directe.

Traitement

1. Des crises : basé sur les antihistaminiques par voie orale ou parentérale selon l'intensité des signes, mais parfois inefficacité complète (urticaire cholinergique).

2. Adrénaline sous-cutanée (0,1 à 0,25 mg selon l'âge), corticoïdes généraux (et intubation éventuelle) d'urgence en cas d'oedème de Quincke sévère, avec surveillance respiratoire.

3. Les traitements locaux du prurit sont très décevants.

4. Traitement étiologique si possible.

5. En cas d'urticaire chronique, utiliser antihistaminiques en cures filées, traitements désensibilisants non spécifiques. La désensibilisation des malades atteints de chocs anaphylactiques aux piqûres d'insecte est efficace.

PRURIGO STROPHULUS

Dermatose très fréquente entre 6 mois et 6 ans et récidivante. Les causes sont nombreuses : parasitoses cutanées (aoûtats, acariens...). La gale peut se présenter comme un prurigo au début. Un prurigo accompagne plus rarement une cholestase récurrente bénigne chez l'enfant ou au cours de la grossesse. Exceptionnellement, un prurigo constitue un syndrome paranéoplasique au cours d'un lymphome malin (leucémie lymphoïde chronique, maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien).

Diagnostic

1. Le cycle évolutif de l'éruption est rapide : tache ortiée centrée par une papule ayant du corps ; cette papule se surélève avec une vésiculette à son sommet, tandis que disparaît l'aréole urticarienne grattage et excoriation rapide de l'élément éruptif.

2. Chez l'adulte, on observe également des prurigos aigus, débutant brutalement et constitués de multiples papulettes très rapidement excoriées, le stade urticarien étant encore plus bref que chez l'enfant. L'éruption disparaît en quelques semaines ; les récides sont rares.

Traitement

Poudres DDT (dichloro-diphényl-trichloro-éthane), antiseptiques locaux et pâtes à l'eau en cas de surinfection, antihistaminiques généraux à doses filées. La désinfection par le DDT doit comprendre la literie et les animaux domestiques de l'entourage.

LICHEN PLAN

Assez fréquent, de cause inconnue, de bon pronostic. Certaines éruptions lichéniennes se voient chez les manipulateurs de produits pour le développement de photographies en couleur, au cours de certaines toxidermies (lichen aurique, à l'allopurinol), au cours de la réaction du greffon contre l'hôte : ce modèle quasi expérimental permet de rattacher le lichen plan aux maladies comportant un trouble de la tolérance immunitaire. Les lichens érosifs peuvent accompagner une tumeur maligne rétropéritonéale et se comporter comme un syndrome paranéoplasique.

Diagnostic

1. Petites papules hexagonales, rose-violette, sèches, à surface brillante striée (stries de Wickham), très prurigineuses, isolées ou pouvant confluer en placards.

2. Topographie symétrique, touchant faces antérieures des poignets, avant-bras, flancs, région dorso-lombaire.

3. Fréquence de l'atteinte muqueuse associée, buccale (voir Lichen plan buccal, p. 1519) et génitale (voir Lichens vulvaires, p. 1334), sous forme de réseau blanchâtre lichénien. La constitution d'une leucokératose ou d'une ulcération doit faire pratiquer une biopsie afin de reconnaître précocement une transformation maligne.

Traitement

1. Localement, topiques antiprurigineux, corticothérapie locale avec ou sans pansement occlusif dans des formes peu étendues, la PUVAthérapie dans les formes étendues.

2. L'utilisation rétinoides topiques sur la peau, en lotion diluée au niveau des muqueuses peut être utile.

3. Dans les formes résistantes buccales, les lavages de bouche avec une solution de ciclosporine, le tacrolimus en solution à 1 %, voire la photochimiothérapie extracorporelle peuvent être utiles.

4. Les traitements généraux sont utilisés dans les formes résistantes aux traitements locaux et dans les formes évolutives bulleuses, érosives ou avec atteinte hépatique. La corticothérapie générale (triamcinolone 20 mg/j pendant 10 jours) que l'on baisse progressivement, les rétinoides entraînent une rémission après 1 mois à 3 mois de traitement.

MASTOCYTOSES

Prolifération de mastocytes. Localisée à la peau, en particulier chez l'enfant, elle a une expression papuleuse dominante ; disséminée ou systémique, notamment chez l'adulte, elle se rapproche dans ses manifestations et son pronostic d'un syndrome myéloprolifératif.

I. MASTOCYTOSE CUTANÉE PURE

Syn : urticaire pigmentaire. Surtout chez l'enfant.

Diagnostic

1. L'éruption est présente à la naissance ou apparaît chez le nourrisson dans les premiers mois de la vie : lésion papulo-nodulaire unique ou éruption pseudo-xanthomateuse à surface capitonée donnant un aspect de peau d'orange spontanément ou après frottement. Cette

manœuvre fait apparaître le signe de Darier, caractéristique des mastocytoses : le frottement entraîne une urtication locale, mais temporaire responsable d'une turgescence, d'un phénomène de peau d'orange en surface et d'un érythème périphérique.

2. L'urticaire pigmentaire peut se compliquer d'accès congestifs déclenchés par les traumatismes et de poussées bulleuses, particulièrement en période néonatale. Des cas de morts subites exceptionnelles ont été décrits au cours de traumatismes cutanés diffus. Des localisations viscérales exceptionnelles sont possibles, digestives et osseuses surtout. L'évolution est pratiquement toujours bénigne ; après une phase d'extension courte, les lésions se stabilisent puis disparaissent sans séquelles.

3. La forme à type de telangiectasia macularis eruptiva perstans est de diagnostic clinique difficile.

Traitement

Les conseils de vie sont essentiels chez les nourrissons : bains tièdes, séchage sans frotter, suppression de la codéine et des dérivés de la vanille. En cas de malaise avec rubéfaction, on prescrit de la cyproheptadine en sirop. En cas d'intervention chirurgicale, un syndrome hémorragique peut se produire, corrigé par le sulfate de protamine.

II. MASTOCYTOSE SYSTÉMIQUE

S'apparente à un syndrome myéloprolifératif. Une mutation du récepteur c-KIT (exprimé par les cellules souches hématopoïétiques) est observée dans la quasi-totalité des cas. Grand polymorphisme symptomatique et évolutif, allant de formes indolentes à des proliférations proches d'une splénomégalie myéloïde (voir p. 712), voire d'une leucémie aiguë.

Diagnostic

1. Efflorescence progressive et asymptomatique de petites papules pigmentées qui prédominent sur le tronc et la racine des membres avec poussées d'érubescence paroxystique et congestive souvent déclenchées par des aliments (alcool, chocolat) ou des médicaments.

2. Elles peuvent se accompagner de manifestations systémiques : ostéoporose ou d'ostéo-condensation prédominant sur le rachis, très évocatrice, diarrhée motrice (voir p. 549), troubles du rythme cardiaque, manifestations hématologiques proches d'une splénomégalie myéloïde.

Explorations

Biopsies (en particulier cutanées ou médullaires) : elles peuvent être d'interprétation difficile si la fixation (en particulier d'une biopsie de moelle osseuse) provoque une dégranulation des mastocytes.

Traitement

Il n'y a pas de traitement curatif dans les formes systémiques. Les antiprurigineux sont inefficaces. Les manifestations digestives (diarrhée motrice) peuvent être améliorées par les formes orales de cromoglycate disodique. L'interféron alpha et l'imatinib (inhibiteur de la tyrosine kinase) peuvent être utiles.

MUCINOSSES CUTANÉES

On en distingue trois types :

1. Mucinoses papuleuses (lichen myxoédémateux) : éléments de taille variable, de la micropapule à l'infiltrat sclérodermoïde diffus. Fréquence d'une paraprotéinémie IgG associée.

2. Myxoédème circonscrit pré-tibial : souvent associé à une exophtalmie, un hyperparathyroïdisme (syndrome de Diamond), et une hyperthyroïdie.

3. Mucinoses folliculaires : infiltrat mucineux électivement périlolaire avec alopecie. L'association à un lymphome est très fréquente.

KÉRATOSE ACTINIQUE

Syn. : kératose solaire, kératose sénile, kératose pré-épithéliomateuse. Kératose circonscrite survenant chez les sujets âgés, sa date d'apparition est d'autant plus précoce que l'exposition solaire est importante et que le phototype est clair. C'est la lésion précancéreuse la plus fréquente avec un continuum clinique et histologique de la kératose actinique au carcinome épidermoïde invasif.

Diagnostic

Basé sur la papule épidermique kératosique à surface grise et jaunâtre. Au début, la squame est mince, elle tombe spontanément ou est facilement arrachée par la curette. Elle récidive au même endroit. Au fur et à mesure des récurrences, elle devient plus épaisse et la squame sous-jacente plus kératosique. Au début, la lésion peut être unique sur une zone découverte mais progressivement les lésions se multiplient sur la calvitie, le visage, l'hélix, le nez, la nuque, le dos des mains. Chez la femme, la pilosité protège le cuir chevelu mais les habitudes vestimentaires découvrent d'autres localisations (dos du pied, jambes) qui peuvent être touchées.

Exploration

L'analyse histologique est indispensable seulement en cas de doute avec un carcinome *in situ* (maladie de Bowen) ou épidermoïde invasif débutant.

Complications

Le risque de dégénérescence est faible, probablement inférieur à 2 % par an, sauf dans la localisation labiale (chéilite actinique) où le risque est plus élevé. On suspectera leur transformation sur l'hyperkératose en surface d'un érythème sensible. La kératose devient de plus en plus adhérente et épaisse. La transformation doit être suspectée devant une infiltration, un érythème périphérique ou l'apparition d'une corne et doit faire réaliser à titre de système une biopsie cutanée dans le cas du moindre doute.

Traitement

1. Les kératoses solaires s'éliminent facilement par application d'azote liquide, par électrocoagulation ou par application d'une crème au 5-fluoro-uracile à 5 %, à l'imiquimod à 5 %, au diclofénac à 3 % ou par thérapie photodynamique. On prévient leur apparition en utilisant la photoprotection. Lorsqu'on suspecte une transformation néoplasique, l'ablation et la vérification histologique sont nécessaires.

2. La persistance ou la récurrence après destruction nécessite une excision avec étude histologique de la pièce.

PAPULOSE ATROPHIANTE MALIGNE DE DEGOS

Maladie cutanéointestinale et viscérale, d'évolution mortelle et de cause inconnue.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'éruption cutanée faite d'éléments d'abord papuleux, rosés surélevés, puis déprimés en leur centre, pour aboutir à la lésion caractéristique : atrophie porcelainée blanchâtre, recouverte d'une squame et entourée par un rebord rosé souligné d'un halo télangiectasique.
2. Le syndrome digestif fait de douleurs abdominales avec ballonnement.

Explorations

1. Biopsie cutanée : artérite oblitérante.
2. La laparoscopie retrouve les mêmes lésions d'infarctus blanc sur les côlons et le mésentère.

Principales complications

Perforations intestinales souvent mortelles. Localisations neurologiques, oculaires.

Traitement

Purement symptomatique. Les anti-agrégants ont une action favorable.

MALADIE DE DARIER

Maladie génétique rare, de transmission héréditaire sur le mode autosomique dominant, consistant en un trouble intrinsèque de l'adhésion interkératinocytaire. Le gène identifié (*ATPA 2*) sur le chromosome 12q23 joue un rôle dans la régulation du taux de calcium intracellulaire.

Diagnostic

Elle se révèle en général vers 20 à 30 ans par des papules croûteuses, brunâtres siégeant dans les régions séborrhéiques du visage et du tronc, aux plis de l'aîne et des aisselles où elles prennent un aspect macéré, « crasseux ». Sur les mains existent des pseudo-verrues planes. Ces lésions subissent des poussées au soleil, à la chaleur en été et se surinfectent facilement avec une sensibilité particulière au virus herpétique avec un risque de dissémination cutanée à type de pustulose varioliforme de Kaposi-Juliusberg.

Traitement

Émollients, antiseptiques, kératolytiques, dermabrasion donnent des résultats variables. Les rétinoïdes oraux (acitrétine plus que isotrétinoïne) représentent le meilleur traitement.

DIAGNOSTIC DES LÉSIONS VÉSICULEUSES

La vésicule est caractérisée histologiquement par une cavitation entre les kératinocytes, formée par confluence de la spongiose, définie par une distension des espaces intercellulaires par du liquide interstitiel.

Causes

1. *Eczéma* : voir ci-dessous.
2. *Herpès circiné trichophytique* : voir Dermatophyties, p. 1084.
3. *Herpès* (p. 772), *zona* (p. 796), *varicelle* (p. 796).
4. *Virus coxsackie* (groupe A) : l'éruption vésiculeuse touche la bouche, les paumes et les plantes (syndrome main-pied-bouche). Cette éruption survient par épidémie estivale. Elle est autolimitée. Elle peut se compliquer d'une stomatite microbienne qui doit être prévenue par les soins antiseptiques.
5. *Dermatite herpétiforme* : elle peut revêtir l'aspect d'une dermatose vésiculeuse dont les éléments sont disposés en bouquet ou en anneaux, prenant alors un aspect trichophytoïde (voir p. 1050).
6. *Maladies parasitaires*, dont l'éruption vésiculeuse est prurigineuse :
 - a) piqûres d'arthropodes (papulo-vésicules du prurigo strophulus) ;
 - b) grains perles de la gale visibles aux paumes et aux plantes induisent des vésicules ;
 - c) pénétration transcutanée des larves d'anguillule induit une éruption érythémato-micro-vésiculeuse d'eczéma (gale des mineurs) ;
 - d) localisations cutanées de schistosomiase ;
 - e) la dermite des baigneurs (bilharziose des canards), induit un prurit accompagné de papules œdémateuses ou de vésicules.
7. *Maladies bulleuses auto-immunes* : pemphigus et pemphigoïde bulleuse peuvent se présenter sous une forme vésiculeuse (spongiose à éosinophiles).

ECZÉMAS

L'eczéma est caractérisé par une éruption érythémato-vésiculeuse comportant histologiquement une spongiose et une exocytose qui aboutissent à la constitution de vésicules intra-épidermiques à un stade plus avancé.

Diagnostic

Le maître symptôme est le prurit.

1. Les formes aiguës sont aisées à reconnaître par leur évolution cyclique :
 - a) après un stade érythémateux ;
 - b) apparition des vésicules tendues sur fond d'œdème avec prurit ;
 - c) elles se rompent, donnent un suintement, porte d'entrée de la surinfection ;
 - d) des croûtes apparaissent au bout de quelques jours (parakératose de réparation).
2. Les formes chroniques sont très polymorphes, donnent des lésions érythémato-croûteuses, fissurées, kératosiques, en principe mal limitées (mais eczemas nummulaires). Des poussées aiguës vésiculeuses peuvent survenir et aident au diagnostic.

I. ECZÉMA DE CONTACT

Le plus fréquent. Il reproduit une allergie de type retardé (type IV de Gell et Coombs). La sensibilisation est définitive, toute réexposition déclenchera une rechute. La guérison ne peut être obtenue qu'après l'identification et la suppression définitive du contact déclenchant. Nombreux allergènes ouvrant droit à déclaration de maladie professionnelle (tableaux 65 du régime général et 44 du régime agricole).

Diagnostic

Basé sur l'interrogatoire et les tests allergologiques.

1. Concordance topographique entre le siège de l'eczéma et un contact.
2. Concordance chronologique entre un contact et l'apparition, 2 à 4 jours après, d'un eczéma. Au fur et à mesure des rechutes, ce temps de latence se raccourcit.

Explorations

1. Cette enquête minutieuse permet de sélectionner des produits suspects avec lesquels on effectuera des épidermoréactions. Un test sera considéré comme positif s'il reproduit la lésion élémentaire de l'eczéma. Cette enquête peut être rendue difficile pour plusieurs raisons : plurisensibilisation, allergies croisées, même molécule retrouvée dans des produits multiples, avec dans ce dernier cas, difficulté à l'éviction totale de l'allergène. La pertinence des résultats des tests doit faire l'objet d'une analyse rigoureuse (histoire de la maladie) et sera prouvée ultérieurement par l'éviction définitive de l'allergène permettant l'arrêt des récurrences.

2. Les eczémas par photosensibilisation nécessitent une photo-exploration au cours de laquelle les tests de contact sont irradiés par différentes longueurs d'onde (photo patch test).

Traitement

1. Éviction complète et définitive de l'allergène et des substances ayant une sensibilité croisée.

2. Corticoïdes locaux : voir ci-dessous, traitement de la dermatite atopique.

II. DERMATITE ATOPIQUE OU ECZÉMA CONSTITUTIONNEL

Survient chez des sujets prédisposés, de terrain atopique. Cet état favorisant se caractérise cliniquement par la possibilité de survenue, chez le même sujet ou chez des membres de sa famille, d'asthme, rhinite et/ou conjonctivite allergique(s), urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique et eczéma. Le terrain atopique comporte une hypersensibilité cutanée et bronchique à l'histamine et à l'acétylcholine, un pouvoir histaminopexique bas et une propension à synthétiser des IgE à un taux élevé.

Diagnostic

Âge de début variable :

1. Dès le 4^e mois de la vie, sur les convexités du visage, s'étendant ensuite aux plis de flexion.

2. Dans la seconde enfance où à côté de lésions suintantes, prédominant toujours dans les plis (des coudes et creux poplités), on retrouve des lésions lichénifiées, des lésions de grattage, d'où un aspect polymorphe.

3. À l'âge adulte, avec la même prédominance pour les plis. Les manifestations associées sont fréquentes : asthme avant tout, mais aussi troubles vasomoteurs, cataracte, ichtyose.

Complications

1. Infection microbienne. La surinfection virale (virus de l'herpès) aboutit à un syndrome grave : la pustulose varioliforme de Kaposi-Juliusberg. La crainte de cette éventualité doit faire éviter tout contact avec un sujet atteint d'herpès.

2. Les eczémas par sensibilisation microbienne ou mycosique (souvent eczéma nummulaire, eczéma dysidrosique).

Traitement

1. *Préventif* : éviter l'exposition aux allergènes les plus communs semble l'attitude la plus adaptée (en particulier acariens).

2. *Curatif*

a) Les corticoïdes locaux représentent la mesure essentielle du traitement dans toutes les formes d'eczéma. La puissance du dermocorticoïde, sa galénique et son association à une éventuelle occlusion sont choisies en fonction du siège et de la présence d'une lichénification.

b) Le tacrolimus, immunomodulateur macrolactame topique, n'a pas les effets secondaires des dermocorticoïdes. Doivent être associés des émollients afin d'améliorer la barrière cutanée.

c) La photothérapie (à UVB à spectre étroit ou la PUVA), voire la ciclosporine ou le méthotrexate peuvent être proposés dans le cas de formes résistantes aux traitements classiques, en particulier chez l'adulte.

d) Dans le cas particulier d'eczéma chronique des mains résistant aux traitements classiques, l'alitrétinoïne donne des résultats intéressants.

3. *Symptomatique*

a) Antihistaminiques pour réduire le prurit.

b) Antibiothérapie générale en cas de surinfection microbienne si la dermatose est généralisée.

c) La surinfection virale à herpès virus, chez l'enfant atopique, doit être prévenue par l'absence de contact avec un sujet infecté. Avérée, elle doit être traitée en urgence par l'aciclovir intraveineux. La surinfection à pox virus de type *molluscum contagiosum* est plus fréquente chez l'enfant atopique que le sujet normal et nécessite le curetage des lésions.

III. DYSHIDROSE

Syn : eczéma dysidrosique. Cause inconnue.

Diagnostic

Vésicules intra-épidermiques à la face latérale des doigts et des orteils. Évolue par poussées à prédominance estivale et printanière. Parfois associée à un eczéma constitutionnel, rarement à une candidose. Les surinfections microbiennes sont fréquentes.

Traitement

Antiseptique et asséchant locaux (bain de MnO_4K dilué, chlorhexidine). Les préparations cortisoniques sont appliquées dans un 2^e temps sur des lésions sèches et désinfectées.

DIAGNOSTIC DES LÉSIONS BULLEUSES

La bulle est un soulèvement épidermique liquidien de plus de 5 mm, à contenu primitivement clair. La bulle est transitoire et c'est souvent au stade de lésion secondaire qu'on découvre érosion, croûte, ulcération, atrophie ou dyschromie résiduelle. Ces lésions secondaires ont en commun leur aspect arrondi ou polycyclique et l'existence d'une collerette périphérique évocatrice. On distingue schématiquement deux familles de maladies bulleuses :

1. Dermatoses bulleuses d'origine auto-immune avec test d'immunofluorescence directe positif (voir ci-dessous).
2. Maladies bulleuses non auto-immunes (test d'immunofluorescence directe négatif).

DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES

Elles résultent de la production d'auto-anticorps dirigés contre les systèmes d'ancrage de la peau et/ou des muqueuses malpighiennes. Le siège précis de fixation des auto-anticorps détermine le niveau où les bulles se forment : intra-épidermiques (les pemphigus), sous-épidermiques (ou de la jonction dermo-épidermique). Il s'agit de maladies rares, chroniques parfois graves nécessitant un traitement durant plusieurs années (voir tableau 174).

Tableau 174. — Types de maladies bulleuses auto-immunes*.

BULLES	INTRA-ÉPIDERMQUES	SOUS-ÉPIDERMQUES
Cutanées pures	Pemphigus superficiel	Pemphigoïde bulleuse Pemphigoïde de la grosseesse Dermatite herpétiforme
Muqueuses ± cutanées	Pemphigus vulgaire (ou profond) Pemphigus paraneoplasique	Pemphigoïde cicatricielle Épidermolyse bulleuse acquise Dermatose à IgA linéaire

* Voir chacune de ces maladies.

Diagnostic

Évoqué par la présence de bulles sur la peau et/ou les muqueuses malpighiennes, c'est-à-dire les muqueuses buccale, génitale, anale, œsophagienne, ORL et conjonctivale.

L'examen peut découvrir des bulles intactes. C'est plus difficile lorsqu'il n'existe que des lésions post-bulleuses : bulles rompues ayant laissé place à des érosions arrondies ou lésions cutanées purement cicatricielles. Le diagnostic est encore plus difficile devant des lésions pré-bulleuses : lésions urticariennes ou eczématiformes qui doivent attirer l'attention lorsqu'elles sont symétriques, fixes et n'ont pas fait la preuve d'une autre origine.

Les lésions cutanées élémentaires sont finement analysées, de même que leur distribution : bulles tendues ou flasques, taille et regroupement des bulles entre elles, association à des lésions inflammatoires, déclenchement par les traumatismes, guérison sous forme de cicatrices atrophiques ou de kystes de milium, des faces d'extension ou de flexion des membres, de la tête et du cou. Un examen des muqueuses buccales, ano-génitale et conjonctivales s'impose. En cas de point d'appel, on fera également un examen ORL et œsophagien.

Explorations

1. L'examen anatomopathologique standard montre le niveau du clivage et permet de différencier les pemphigus des maladies de la jonction dermo-épidermique.

2. L'immunofluorescence directe met en évidence la présence d'auto-anticorps IgA et/ou IgG, parfois associés à du C3 dans la peau et/ou les

muqueuses du patient qui démontre l'origine auto-immune de la maladie bulleuse :

a) dans les pemphigus (superficiels), le dépôt d'immunoglobulines (IgG \pm C3) dessine une « résille » ou des « mailles de filet » dans l'épiderme ;

b) dans les bulles sous-épidermiques, les dépôts d'immunoglobulines (IgG \pm IgA \pm C3) siègent sur la jonction dermo-épidermique.

3. L'immunomicroscopie électronique a un intérêt pour différencier les différentes formes sous-épidermiques en montrant le niveau exact du dépôt des anticorps dans la jonction dermo-épidermique.

4. Recherche d'anticorps sériques (voir p. 1596) :

a) immunofluorescence indirecte. Elle n'est ni nécessaire, ni suffisante pour le diagnostic. Elle permet de déceler des anticorps ant substance intercellulaire dans les pemphigus superficiels et antimembrane basale dans les maladies bulleuses de la jonction dermo-épidermique. Elle peut être négative ;

b) immunotransfert (ou immunoblot ou western blot ou immunempreinte). Non réalisé en routine, mais relève de laboratoires hautement spécialisés. Il est utile pour le diagnostic, mais pas dans le suivi. Positif, il précise le poids moléculaire du (ou des) antigène(s) cible(s) des auto-anticorps circulants antimembrane basale (antigènes BP230, BP180, laminine 5, collagène VII) ou ant substance intercellulaire (desmoglérine 1 et 3, desmoplakine...) ;

c) méthode ELISA. Non réalisée en routine, mais relève de laboratoires hautement spécialisés. Plus sensible que l'immunofluorescence indirecte. Les résultats sont quantitatifs, exprimés en valeur index. Leur place dans le diagnostic et le suivi de ces maladies n'est pas encore définie.

PEMPHIGUS

Maladies rares : 1 à 2 cas par million d'habitants et par an en France. Plus fréquentes dans les populations du pourtour méditerranéen ; certains groupes HLA sont favorisants. Rechercher systématiquement une induction par certains médicaments pourvus d'un groupe thiol (piroxicam, certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion), tandis que la D-pénicillamine, autrefois inducteur le plus fréquent, est aujourd'hui rarement en cause. Le pemphigus peut débuter à tout âge même si le pic de fréquence se situe entre 40 et 60 ans. Le pronostic vital s'est considérablement amélioré au cours des dernières décennies (environ 5-10 % de mortalité), mais reste évidemment très sévère dans le pemphigus paranéoplasique.

Diagnostic

Distinguer trois aspects :

1. Pemphigus « vulgaire » (le plus fréquent en Europe) appelé aussi profond : les muqueuses sont touchées et souvent également la peau. Les bulles sur les muqueuses se percent quasi immédiatement après leur apparition et laissent des érosions douloureuses qui sont parfois confondues avec des aphtes (voir p. 1521). Sur la peau, les bulles se forment, au début surtout sur le thorax et le cuir chevelu. Elles se rompent également facilement, laissant alors place à des érosions souvent douloureuses.

2. Pemphigus foliacé (ou superficiel) : il ne touche que la peau et débute le plus souvent dans les zones séborrhéiques (cuir chevelu, haut du dos, décolleté, visage). Les bulles sont rarement visibles car

elles s'assèchent rapidement. Apparaissent alors plutôt des croûtes ou des érosions qui peuvent démanger.

3. Pemphigus paranéoplasique : extrêmement rare, n'apparaît que dans un contexte de néoplasie, le plus souvent une hémopathie. Les lésions muqueuses sont habituellement très sévères. Une atteinte pulmonaire est possible.

D'autres adjectifs sont parfois employés (séborrhéique, végétant, herpétiforme, érythémateux...). Il s'agit de synonymes ou de sous-types d'une des trois formes.

Explorations

1. Histologie standard montrant une acantholyse et le niveau de clivage.

2. Immunofluorescence directe : dépôts d'IgG et de C3 à la surface des kératinocytes réalisant une image caractéristique en « résille » ou « mailles de filet ». Les anticorps sont dirigés contre des constituants de la substance intercellulaire (desmoplakine, desmoglérine, voir tableau 221, p. 1596).

3. Dans le pemphigus paranéoplasique, d'autres anomalies biologiques peuvent être décelées.

Traitement

1. Corticothérapie générale, à dose initiale forte (prednisone : 1 à 1,5 mg/kg/j), puis diminuée progressivement sur une durée d'environ 18 mois.

2. Les corticoïdes locaux sont utiles essentiellement comme adjuvants.

3. Un immunosuppresseur peut être associé (azathioprine, mycophénolate mofétil ou méthotrexate).

4. La dapsone est parfois prescrite dans les formes superficielles.

5. Le rituximab en seconde ligne de traitement dans les pemphigus vulgaires résistants à la corticothérapie générale cortico-dépendants donne de bons résultats.

Les complications de la corticothérapie sont fréquentes, d'autant plus qu'il faut souvent des années de traitement pour obtenir une guérison définitive.

PEMPHIGOÏDE BULLEUSE

La plus fréquente des dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques.

Diagnostic

1. Bulles spontanées de grande taille, tendues, se développant sur une base érythémateuse, associées à des lésions urticariennes ou eczématiformes, chez un sujet âgé (plus de 70 ans le plus souvent).

2. Topographie bilatérale et symétrique : faces de flexion des membres, plis inguinaux et axillaires, partie basse de l'abdomen.

3. Les lésions muqueuses sont exceptionnelles. Un prurit intense est habituel.

Explorations

L'histologie et l'immunofluorescence mettent en évidence une bulle sous-épidermique et des dépôts d'IgG, parfois de C3 à la jonction

dermo-épidermique (anticorps antimembrane basale). Une hyperéosinophilie sanguine est fréquente.

Traitement

Corticothérapie locale à condition d'utiliser de très fortes doses (30 à 40 g/j de propionate de clobétasol en traitement d'attaque). En cas de rechutes, une corticothérapie générale ou l'ajout d'un immunosuppresseur peut être envisagé.

PEMPHIGOÏDE DE LA GROSSESSE

Anciennement appelée herpes gestationis. Dermatose bulleuse extrêmement rare touchant les femmes enceintes ou atteintes de tumeurs trophoblastiques.

Diagnostic

Début lors du second ou du troisième trimestre de la grossesse (voire en post-partum immédiat) par des papules et des plaques urticariennes de l'abdomen, en particulier autour de l'ombilic ; des bulles apparaissent ensuite, le prurit est important. Les récurrences sont fréquentes au cours des grossesses ultérieures.

Explorations

L'histologie et l'immunofluorescence mettent en évidence une bulle sous-épidermique et des dépôts de C3 (\pm IgG) à la jonction dermo-épidermique (anticorps antimembrane basale *herpes gestationis factor*).

Traitement

Corticothérapie locale ou corticothérapie générale (0,5 mg/kg/j) selon l'extension des lésions.

PEMPHIGOÏDE CICATRICIELLE

Dermatose bulleuse du sujet âgé.

Diagnostic

Bulles affectant avec prédilection les muqueuses, notamment buccales et oculaires, plus rarement la peau, et caractérisées par son évolution cicatricielle et synéchiante. Évolution chronique dominée par le risque d'atteinte oculaire pouvant aboutir à une cécité complète et/ou celui d'atteinte laryngée engageant le pronostic vital.

Explorations

L'histologie et l'immunofluorescence mettent en évidence une bulle sous-épidermique et des dépôts d'IgG, d'IgA et/ou de C3 à la jonction dermo-épidermique (anticorps antimembrane basale). L'immunomicroscopie électronique permet le diagnostic de certitude.

Traitement

Dans les formes peu sévères, la dapsone parfois associée à la sulfapyridine et une corticothérapie locale peuvent suffire. Un immunosuppresseur (le plus souvent le cyclophosphamide) est associé dans les formes engageant le pronostic fonctionnel oculaire ou respiratoire. Les immunoglobulines intraveineuses ou le rituximab sont parfois proposés.

ÉPIDERMOLYSE BULLEUSE ACQUISE

Diagnostic

Deux formes cliniques en sont maintenant reconnues.

1. Dans sa forme classique, les bulles sont en peau saine, flasques, tendues ou hémorragiques, provoquées par un traumatisme minime, prédominant donc sur les zones de frottement (articulations, faces d'extension des jambes, pieds et mains). Une atteinte des muqueuses est fréquente avec une évolution cicatricielle et synéchiante comme dans la pemphigoïde cicatricielle.

2. La forme inflammatoire de la maladie simule une pemphigoïde bulleuse. Une maladie de Crohn est associée dans 20 à 25 % des cas.

Explorations

L'histologie et l'immunofluorescence mettent en évidence une bulle sous-épidermique et des dépôts d'IgG, d'IgA et ou de C3 à la jonction dermo-épidermique (anticorps anticollagène VII de la membrane basale). L'immunomicroscopie électronique permet le diagnostic de certitude.

Traitement

1. Dans les formes peu étendues, il repose sur les mêmes principes que pour la pemphigoïde cicatricielle ; la colchicine peut être aussi utile.

2. Dans les formes plus sévères, la ciclosporine est l'immunosuppresseur de choix, les immunoglobulines intraveineuses et le rituximab peuvent être discutés en cas d'échec.

DERMATOSES À IgA LINÉAIRE

Affectent l'adulte comme l'enfant. Certains médicaments, en particulier la vancomycine, peuvent déclencher une éruption identique, mais transitoire.

Diagnostic

Aspect clinique très polymorphe associant, de manière variable des vésicules en groupement herpétiforme et des grosses bulles extrêmement prurigineuses. La topographie est ubiquitaire avec souvent une atteinte faciale et parfois une atteinte muqueuse synéchiante.

Explorations

L'histologie et l'immunofluorescence mettent en évidence des dépôts linéaires d'IgA sur la jonction dermo-épidermique (anticorps contre plusieurs spécificités antigéniques de la membrane basale).

Traitement

Le même que celui de la pemphigoïde cicatricielle ; les doses de dapsoné nécessaires sont souvent élevées.

DERMATITE HERPÉTIFORME

Atteint principalement les sujets jeunes. Association dans 95 % des cas à une maladie cœliaque asymptomatique, et à d'autres maladies auto-immunes.

Diagnostic

Vésicules ou petites bulles, souvent regroupées en bouquet sur des placards érythémateux ou urticariens. Ces lésions étant extrêmement

prurigineuses, seules des excoriations peuvent être observées. Le diagnostic est alors évoqué sur la topographie : lésions symétriques du haut du dos, des fesses, des faces d'extension des membres.

Explorations

L'histologie montre des micro-abcès à polynucléaires neutrophiles dans les papilles et l'immunofluorescence des dépôts d'IgA au sein des papilles dermiques.

Traitement

La dapsone a un effet spectaculaire ; le régime sans gluten (voir p. 456) doit être associé.

MALADIES BULLEUSES NON AUTO-IMMUNES

Groupe de maladies bulleuses hétérogènes par leur expression clinique et leur étiologie.

I. CONGÉNITALES OU HÉRÉDITAIRES

1. Épidermolyses bulleuses héréditaires : ce sont des génodermatoses rares (1 naissance/20 000) caractérisées cliniquement par une fragilité épithéliale conduisant à la formation de bulles et d'érosions cutanées et parfois muqueuses. Elles sont de gravité variable en fonction de leur type génétique, allant de formes mineures à des formes rapidement létales en passant par des formes aux conséquences très sévères avec lésions cicatricielles synéchiantes des extrémités, retentissement nutritionnel et statur pondéral, risque carcinologique et infectieux.

2. Porphyries congénitales : voir p. 1052.

3. Herpès et varicelle congénitaux (voir p. 1440) : les lésions particulièrement étendues et nécrotiques peuvent prendre un aspect bulleux.

II. INFECTIEUSES

1. Impétigo bulleux : il se distingue de l'impétigo classique (voir p. 1057) par la plus grande fréquence de l'implication du *Staphylococcus aureus* et le fait qu'il touche plus souvent le nouveau-né et le nourrisson.

2. Épidermolyse staphylococcique aiguë (ou syndrome de Ritter-Lyell) : voir p. 1053.

III. AGENTS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

1. Brûlures thermiques et caustiques (voir tableau 193, p. 1291) : toute brûlure du second degré peut entraîner des lésions bulleuses.

2. Bulles mécaniques : elles apparaissent en peau saine suite à un frottement répété.

3. Dermite des prés : déclenchée par le contact de végétaux sur une peau humide, suivi d'une exposition solaire, elle donne des éruptions érythémateuses ou érythémato-bulleuses, surtout printanières, reproduisant exactement la forme des plantes responsables. La photosensibilisation de la dermite des prés est secondaire au contact avec un constituant végétal photosensibilisant de type psoralène.

IV. HYPERSENSIBILITÉ

1. Érythème polymorphe : voir p. 1053.

2. Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell : voir p. 1054.

PORPHYRIES CUTANÉES

Tableau 175. — *Porphyries avec expression dermatologique**.

	PORPHYRIES ÉRYTHROPOÏÉTIQUES		PORPHYRIES HÉPATIQUES		
Type	Maladie de Gunther	Proto-porphyririe érythro-poïétique	Porphyrie cutanée tardive	Porphyrie variegata	Copro-porphyririe héréditaire
Mécanisme	Déficit en uro-porphyrine synthétase Récessive auto-somique	Déficit en ferro-chélatase Dominante autosomique à pénétrance variable	Déficit en uro-porphyrine décarboxylase Dominante autosomique (dans la forme familiale)	Déficit en ferro-chélatase ? Dominante auto-somique	Déficit en copro-porphyrine oxydase Dominante auto-somique
Âge de début	Période néonatale ou nourrisson	Adolescence 2 ^e enfance	Adulte habituellement ; enfant parfois dans forme familiale	Adulte	Enfant Adulte jeune
Signes cliniques	Bulles photo-induites, lésions sclérodermi-formes, hyper-pigmentation, hyper-pilosité, érythro-dontie, urines porto	Lucite érythéma-teuse, urticaire solaire, bulles photo-induites, hyalinose papuleuse cutanée	Bulles photo-induites, hyper-pigmentation, hyper-pilosité, kystes épider-miques, lésions sclérodermi-formes	Lucite érythéma-teuse, bulles photo-induites parfois ; syndrome neuro-abdominal chez la femme	Lucite érythéma-teuse inconstante
Signes biologiques	Urines ; uro-et copro-porphyrines augmentées surtout de type 1 Hématies fluores-centes avec uroporphyrines et coproporphyrines 1	Selles ; proto-porphyrines augmentées Hématies fluores-centes, proto-porphyrine augmentée dans les hématies	Urines porto riches en uro-porphyrines Hyper-sidérémie	Urines : en crise, élévation de l'acide δ amino-lévulinique et du por-phobilino-gène Selles ; élévation de copro-et proto-porphyrine	Urines ; en crise, élévation de l'acide δ amino-lévulinique Selles ; augmenta-tion très forte de la copro-porphyrine III
Histologie	Bulle sous-épider-mique	Hyalinose dermique péri-capillaire	Bulle sous-épidermique		

* Voir aussi Porphyrie aiguë intermittente, p. 1197.

Tableau 175. — *Porphyries avec expression dermatologique**. (suite)

	PORPHYRIES ÉRYTHROPOIÉTIQUES		PORPHYRIES HÉPATIQUES		
Complications	Hémolyse intra-médullaire, puis extra-médullaire	Lithiase biliaire, cirrhose		Danger des poussées neurologiques	
Pronostic	Réservé	Habituellement bon	Bon		
Traitement	Bêta-carotène	Bêta-carotène	Arrêt d'une intoxication exogène Saignées	Médicaments formellement contre-indiqués (voir p. 1197)	

* Voir aussi Porphyrie aiguë intermittente, p. 1197.

ÉPIDERMOLYSE STAPHYLOCOCCIQUE AIGÜE

Syn : syndrome de Ritter-Lyell. Atteint le nouveau-né, le nourrisson, le jeune enfant et exceptionnellement l'adulte immunodéprimé.

Diagnostic

Survient en moyenne 3 jours après le début d'une infection muqueuse, cutanée ou plus rarement profonde à *Staphylococcus aureus*.

1. L'enfant devient fébrile, et son état général est altéré.

2. Apparaît un exanthème scarlatiniforme rouge sombre, douloureux au toucher débutant dans les grands plis et les régions péri-orificielles puis s'étendant assez rapidement à l'ensemble du tégument. Cet érythème se couvre rapidement de bulles flasques en rapport avec une nécrose épidermique (toxine exfoliatrice sécrétée par *Staphylococcus aureus*) associées à des décollements spontanés ou induits par le frottement (signe de Nikolsky).

Traitement

Antibiotique anti-staphylococcique. L'évolution est rapidement favorable, sans séquelle.

ÉRYTHÈME POLYMORPHE

Le plus souvent satellite d'une infection à herpès simplex, plus rarement d'une pneumopathie à mycoplasme.

Diagnostic

1. Lésions bulleuses et nécrotiques sur la peau (forme mineure) et parfois les muqueuses (forme majeure). La lésion élémentaire est la cocarde : lésion arrondie constituée de trois cercles concentriques à centre nécrotico-bulleux, qui touche volontiers le dos des mains et des poignets, les faces d'extension des membres, le visage.

2. Il s'y associe des signes généraux plus ou moins marqués : fièvre, altération de l'état général, arthralgies.

Traitement

Essentiellement symptomatique. Dans les formes récidivantes on peut proposer une prévention des récurrences herpétiques par valaciclovir.

SYNDROMES DE STEVENS-JOHNSON ET DE LYEEL

Toxidermies médicamenteuses particulièrement graves avec possibilité d'évolution mortelle (environ 20 % des cas). Il s'agit d'un continuum de la même maladie, le syndrome de Stevens-Johnson étant arbitrairement défini par une atteinte cutanée inférieure à 10 % de la surface cutanée. Les principaux médicaments inducteurs sont les sulfamides antibactériens, les anticomitiaux, l'allopurinol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (oxicams en particulier) et la névirapine.

Diagnostic

1. Le délai entre la prise médicamenteuse et la réaction varie entre 7 et 21 jours.

2. Début par des signes généraux (fièvre élevée, malaise général...), suivi par des lésions érosives muqueuses quasi constantes (buccales, ophtalmologiques, génitales...) associées à une éruption cutanée à type de macules rouges sombres où apparaissent des décollements bulleux qui confluent rapidement en vastes placards érosifs en « linge mouillé » avec signe de Nikolsky.

3. Les atteintes viscérales (en particulier respiratoires) ont un pronostic extrêmement défavorable, le risque de complication est majeur : septicémie, troubles hydroélectrolytiques, décompensation de tare préexistante. Le risque plus tardif de séquelles fonctionnelles, en particulier ophtalmologiques est lui aussi important.

Traitement

Les patients doivent être adressés dans des centres spécialisés dans la prise en charge de ces dermatoses bulleuses (ou services de grands brûlés).

DIAGNOSTIC DES PUSTULES

Les pustules sont des collections liquidiennes remplies de pus, défini par la présence de polynucléaires altérés. Le pus peut être microbien/fongique ou amicrobien.

I. PUSTULES FOLLICULAIRES**Diagnostic**

1. *Folliculite* : papulo-pustules centrées par un poil ou situées en zone pileuse, ayant parfois tendance à la récurrence (folliculite des fesses).

2. *Furoncle* : au visage (entre commissure des lèvres, angle externe des yeux), le risque est celui d'une extension veineuse (staphylococcie maligne de la face, voir p. 792). La recherche d'un diabète est de règle.

3. *Anthrax* : volumineux furoncles conglomérés (nuque). La recherche d'un diabète est impérative.

4. *Sycosis* : touche électivement la barbe ; sycosis staphylococcique (mal limité) ou sycosis trichophytique (en macaron bien circonscrit).

5. *Acné juvénile polymorphe* : voir p. 1056.

6. *Rosacée* (anc : acné rosacée) : fréquente, cause inconnue. Début habituel par des bouffées vasomotrices du visage. Évolue le plus sou-

vent par poussées caractérisées par la survenue de papulo-pustules sur un fond d'érythème couperosique.

Traitement

1. *Folliculites et sycosis staphylococcique*. Antiseptiques et/ou antibiotiques locaux (érythromycine, acide fusidique, mupirocine), antibiothérapie par voie orale dans les cas rebelles (macrolide ou pénicilline M).

2. *Furoncles non compliqués*. Traitement local par antiseptique en solution alcoolique (chlorhexidine, hexamidine) en compresses imbibées à appliquer durant au moins 10 minutes, 3 fois par jour. Une antibiothérapie locale peut être associée. Les manipulations sont proscrites, l'élimination du bourbillon se faisant spontanément après quelques jours d'évolution.

3. *Furoncles du visage et anthrax*. Antibiothérapie orale en plus des soins locaux antiseptiques : pénicilline M, ou macrolide pendant 5 à 7 jours. En cas de récides multiples (furonculose), rechercher un portage nasal chronique et assurer la décontamination avec une antibiothérapie locale (acide fusidique, mupirocine). Des soins d'hygiène sont habituellement conseillés : toilette avec un antiseptique moussant, utilisation d'une lessive antibactérienne.

4. *Rosacée*. Le traitement des poussées fait appel en première intention à la doxycycline 100 mg/j. Le traitement de fond repose actuellement sur le métronidazole en gel ou crème à raison de deux applications quotidiennes et doit être prolongé.

II. PUSTULES NON FOLLICULAIRES

Elles surviennent sur une peau glabre, le prélèvement bactériologique permet d'individualiser des formes microbiennes et des formes amicrobiennes. Le cytodiagnostics (observation de l'étalement sur lame du contenu d'une pustule) met en évidence des polynucléaires altérés et des agents pathogènes figurés tels que cocci et levures ou l'effet cytopathogène ballonnant des virus du groupe herpès. En présence de polynucléaires éosinophiles, on parle alors de pustules à éosinophiles. Les pustules à éosinophiles amicrobiennes sont rares en dehors de l'infection par le VIH.

Causes

1. Pustuloses staphylococciques ou streptococciques : voir Impétigo, p. 1057.

2. Pustuloses virales : variole (voir p. 796), vaccine (voir p. 795).

3. Pustulose varioliforme de Kaposi-Juliusberg : surinfection par un virus herpès de lésions cutanées, le plus souvent eczéma atopique. Le traitement repose sur l'aciclovir par voie intraveineuse.

4. Pustuloses mycosiques :

a) les candidoses cutanées ou systémiques peuvent s'accompagner de pustules blanc laiteux. Le traitement des formes cutanées repose sur les antifongiques locaux, le traitement par voie générale étant réservé aux candidoses étendues rebelles, aux formes chroniques et aux candidoses systémiques (fluconazole, kétoconazole principalement) ;

b) les pustules trichophytiques sont isolées ou plus fréquemment, en bordure de lésions circinées. Leur traitement fait appel aux antifongiques locaux en association à la terbinafine per os dans les formes profuses après authentification par le prélèvement mycologique.

5. Pustuloses amicrobiennes. Les dermatoses neutrophiliques constituent un groupe hétérogène de dermatoses dont l'image histologique

commune est celle d'un infiltrat à polynucléaires neutrophiles alors qu'aucun germe (bactérie, levure) ne peut être identifié. Les plus fréquemment à l'origine de pustuloses amicrobiennes sont le psoriasis pustuleux, les pustuloses palmo-plantaires, les pustuloses exanthématisques, les vascularites pustuleuses, la maladie de Behçet.

6. Pustulose exanthématique aiguë généralisée. C'est une toxidermie ou allergie médicamenteuse mimant un état septique et/ou un psoriasis pustuleux. De début soudain, elle associe à une éruption cutanée faite d'un œdème et de très multiples pustules non folliculaires superficielles aseptiques prédominant sur le tronc et dans les grands plis, une fièvre accompagnée d'une hyperleucocytose constante à polynucléose neutrophile et parfois de troubles hépatiques. Les médicaments en cause sont principalement les antibiotiques (aminopénicillines, pristinamycine), parfois les antipaludéens de synthèse, le diltiazem, voire la terbinafine. L'évolution est spontanément favorable en 10 à 15 jours avec desquamation cutanée et apyrexie.

ACNÉ JUVÉNILE POLYMORPHE

Maladie de l'appareil pilo-sébacé associant hyperséborrhée, trouble de la kératinisation de l'infundibulum pileaire et activités de la flore microbienne locale. En cas d'acné d'apparition brutale ou d'aggravation d'une acné préexistante, savoir évoquer et rechercher des facteurs inducteurs ou aggravants : soins inadaptés (emploi de corps gras, émulsions de type eau dans l'huile) ; médicaments inducteurs (corticothérapie locale ou générale, androgènes, vitamine B₁₂, isoniazide, phénobarbital, iode, brome et chlore). Chez la femme, il faut aussi rechercher signes de dysfonctionnement hormonal, nécessitant un bilan hormonal ciblé.

Diagnostic

1. Évident lorsque les papulopustules inflammatoires s'associent à des lésions rétentionnelles, microkystes blanchâtres et comédons ou points noirs et à des cicatrices. Il existe fréquemment une hyperséborrhée associée.

2. La recherche d'autres signes d'hyper-androgénie chez la femme est un élément important : hypertrichose, alopecie de type androgénétique, spanioménorrhée.

Traitement

Il diffère selon le type prédominant des lésions (inflammatoires ou rétentionnelles) et aussi selon la gravité de l'acné.

1. *Acnés légères à modérées*. Traitement seulement local :

a) antibiotiques locaux (lotions ou gel d'érythromycine, lotion de clindamycine) et/ou peroxyde de benzoyle (gels, lotions ou crème à 2,5 %, 5 % ou 10 %), actifs essentiellement sur la composante inflammatoire, à associer à la trétinoïne en topique (gels, crèmes ou lotions, à 0,025 % ou 0,05 %) ou à l'adapalène, en cas de composante rétentionnelle ;

b) les nettoyages de peau consistent en l'évacuation du contenu des microkystes et des comédons et sont toujours utiles.

2. *Acnés plus sévères ou rebelles*. Traitements par voie générale :

a) antibiothérapie orale : doxycycline à la posologie de 100 mg/j durant 3 mois, la minocycline pouvant être prescrite en cas d'échec ou d'intolérance ;

b) gluconate de zinc peut être utile dans les acnés inflammatoires modérées ;

c) acétate de cyprotérone, réservé au traitement de l'acné féminine ; présent à faible dose dans Diane 35 (comprimés dosés à 2 mg) et à plus forte dose dans Androcur (comprimés dosés à 20 mg). L'acétate de cyprotérone ne doit pas être prescrit seul, mais associé à un œstrogène ;

d) isotrétinoïne : permet le plus souvent la guérison de l'acné lorsqu'il est prescrit à dose suffisante (de 0,5 à 1 mg/kg/j) pour atteindre la dose totale de 120 à 150 mg/kg. Sa prescription est actuellement sévèrement encadrée en raison du risque tératogène encouru en cas de grossesse. Une contraception est obligatoire, débutée un mois avant l'introduction de l'isotrétinoïne et maintenue un mois après son arrêt. L'association aux cyclines per os est contre-indiquée.

IMPÉTIGO

Il touche essentiellement les enfants ; il peut être staphylococcique (actuellement le plus fréquent), streptococcique ou mixte.

Diagnostic

Éléments bulleux puis très vite pustuleux, au contenu louche et purulent. Atteignent volontiers le visage en zones péri-orificielles, le tronc et les membres plus rarement. L'éruption n'est peu ou pas fébrile. Des adénopathies satellites sont habituelles.

Exploration

Le prélèvement bactériologique n'est pratiqué qu'en cas de forme atypique, de terrain immunodéprimé ou en cas d'échec du traitement.

Traitement

1. Local. Choisir un antiseptique incolore, en solution aqueuse (chlorhexidine, hexamidine, éviter les dérivés mercuriels). Les croûtes qui sont contagieuses, doivent être retirées en les ramollissant par application de compresses imbibées ou des pommades antibiotiques (acide fucidique par exemple). L'antibiothérapie locale n'est justifiée que pour des lésions très limitées chez le grand enfant.

2. Dans les autres cas, une antibiothérapie orale est indiquée, par macrolide ou pénicilline M en première intention, pour une durée de 7 jours ; elle est habituellement suffisante.

3. Les recommandations d'hygiène simples doivent être formulées : ongles coupés courts et propres, lavages des mains.

DIAGNOSTIC DES NODULES CUTANÉS

Les nodules sont des infiltrats circonscrits dermiques. Les infiltrats hypodermiques réalisent des nouures. Leurs causes sont nombreuses. Les signes associés et leur mode évolutif sont des éléments d'orientation diagnostique.

I. NODULES ET NOUURES ÉVOLUANT SUR UN MODE AIGU PASSAGER : ÉRYTHÈME NOUEUX

Causes

1. Causes principales : sarcoïdose (syndrome de Löfgren, voir p. 1019), primo-infection tuberculeuse, infections à streptocoques bêta-hémolytiques au cours

desquelles l'érythème noueux peut être récidivant, yersiniose, entéropathies inflammatoires (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique).

2. Plus rarement : chlamydias, toxoplasmose, brucellose, fièvre typhoïde, mononucléose infectieuse, hépatites B et C, infections à trichophyties.

3. L'origine médicamenteuse (sulfamides, iodure, bromure) est parfois suspectée, mais rarement démontrée.

Diagnostic

1. Éruption faite d'éléments nodulaires peu nombreux, enchâssés dans le derme (noueures) et prenant les teintes habituelles des ecchymoses (évolution contusiforme).

2. De siège bilatéral et symétrique aux membres inférieurs.

3. L'érythème noueux est douloureux à la palpation et fébrile. La disparition complète se fait en deux à trois semaines.

II. NODULES ÉVOLUANT SUR UN MODE CHRONIQUE

Causes

1. *Nodules néoplasiques* : métastases cutanées des cancers solides (cancer du sein chez la femme, cancer pulmonaire chez l'homme, cancers coliques, les plus fréquents), localisation d'une hémopathie ou lymphome primitif cutané. Leur taille est variable, leur tendance à l'accroissement rapide est suspecte, de même que la survenue d'une ulcération tumorale centrale, habituelle lorsque les lésions atteignent un certain volume. Toutes les localisations peuvent être rencontrées.

2. *Tumeurs cutanées bénignes* (voir p. 1070) : peuvent également se présenter sous la forme de nodules, habituellement unique. Qu'il s'agisse de lésions bénignes ou malignes, l'examen histologique est indispensable au diagnostic.

3. *Sarcoïdes*. Les localisations cutanées de la sarcoïdose, prennent volontiers l'aspect de nodules, habituellement multiples de taille variable. Le caractère lupoïde (jaunâtre) à la vitropression est en faveur du diagnostic qui ne peut affirmer que par l'histologie.

4. *Gommes* (syphilitique, tuberculeuse, mycosique, à pyogènes). Lésion évoluant vers un ramollissement chronique, aboutissant à une ulcération.

III. NODULES ÉVOLUANT SUR UN MODE SUBAIGU

Causes

1. *Vascularites nodulaires*. Les nodules sont rarement isolés, plus souvent associés à des lésions purpuriques, papulo-infiltrées et bulleuses (syndrome triple de Gougerot). L'inflammation de vaisseaux dermiques de petit (ou moyen) calibre est observée sous la forme d'un infiltrat à polynucléaires neutrophiles dans et autour des vaisseaux avec leucocytoclasie et nécrose fibrinoïde des parois. L'immunofluorescence directe montre des dépôts périvasculaires de complément et d'IgG, parfois d'IgA. Les causes des vascularites leucocytoclasiques sont multiples (voir Angéites, p. 1008).

2. *Maladies du tissu adipeux* :

a) cytotéatonécrose du nouveau-né, souvent induite par le froid. Son évolution est spontanément résolutive avec parfois nécrose ou calcifications ;

b) panniculite nodulaire récidivante fébrile (voir p. 1022) ;

c) panniculites nodulaires de causes diverses : corticothérapie, infection streptococcique chez l'enfant, exposition au froid (chez la femme, au niveau des faces externes de cuisses) ; lupus érythémateux, mycobactéries atypiques après mésothérapie.

3. *Syndrome de Sweet* (voir ci-dessous).

SYNDROME DE SWEET

Syn : dermatose neutrophilique fébrile. Dermatose papulo-œdémateuse caractérisée par une infiltration du derme par des polynucléaires neutrophiles. La pathogénie de l'affection n'est pas connue mais son diagnostic impose la recherche d'une hémopathie maligne, d'une rectocolite, d'une maladie de Behçet.

Diagnostic

1. Période prodromique de 8 à 10 jours associant fièvre, arthralgies, dysphagie avec signes digestifs et œil rouge.

2. Phase d'état fébrile caractérisée par une éruption faite de papules œdémateuses et érythémateuses de disposition figurée (circinée, annulaire) ou réalisant de grands placards inflammatoires bien limités. Leur extension peut être centrifuge, réalisant des éléments de dimension variable allant de 0,5 à 10 cm.

Explorations

Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. L'histologie cutanée est caractéristique, montrant un infiltrat dermique dense constitué de polynucléaires neutrophiles avec œdème sous-épidermique.

Traitement

La corticothérapie générale est le traitement de choix du syndrome de Sweet amenant une apyrexie en 24 heures, véritable test diagnostique.

DIAGNOSTIC DES ULCÉRATIONS

Les pertes de substance se divisent en érosions (ne dépassant pas le derme papillaire) et en ulcérations (atteignant le derme profond ou l'hypoderme). Les érosions guérissent habituellement sans cicatrice. Par définition, l'ulcération est transitoire et l'ulcère chronique. Une perte de substance est toujours une lésion secondaire sauf dans les formes post-traumatiques.

I. ULCÉRATIONS DES MEMBRES INFÉRIEURS

Causes

1. *Ulcères de jambe* : voir p. 1060.
2. *Maux perforants plantaires* : voir p. 1062.
3. *Gommes ulcérées*, très rares aujourd'hui : syphilis tertiaire, tuberculose, mycose profonde, pyococcie ou actinomycose.
4. *Ulcérations tropicales*, fréquentes : leishmaniose, filariose, pian, ulcère phagédénique, mycétomes ou pied de Madura (donnant un gros pied œdémateux avec fistules). Un ulcère à bord décollé fait rechercher une mycobactériose (*Mycobacterium ulcerans*). L'induration des bords d'un ulcère tropical chronique peut traduire un carcinome épidermoïde qui sera identifié par l'étude histologique d'un prélèvement biopsique. De même, les cultures fongiques et pour mycobactéries nécessitent un prélèvement biopsique.
5. *Pyoderma gangrenosum* : ulcérations particulières par leur délimitation par un bourrelet périphérique net, limitant une ulcération centrale peu profonde, rouge grisâtre, avec clapiers. Les prélèvements bactériologiques et fongiques sont négatifs. Peut être associé à une maladie inflammatoire du tube digestif (rectocolite, maladie de Crohn), à une hémopathie. La corticothérapie générale est le traitement de référence.

II. ULCÉRATIONS GÉNITALES

Presque toujours liées à des maladies sexuellement transmissibles.

Causes

1. *Herpès*. Primo-infection génitale. Elle est habituellement bruyante chez la femme jeune : vulvovaginite aiguë douloureuse avec œdème et érosions post-vésiculeuses, arrondies, parfois aphtoïdes pouvant s'étendre vers l'anus et parfois sur la face interne des cuisses. Il existe des adénopathies inguinales sensibles. Chez l'homme, la primo-infection est moins intense, souvent confondue avec une récurrence. Le traitement fait appel au valaciclovir ou au famciclovir, per os chez la femme. Le traitement préventif des récurrences herpétiques est indiqué lorsqu'il

existe au moins six récurrences annuelles ou lorsque celles-ci sont à l'origine d'un érythème polymorphe.

2. *Syphilis* (voir p. 1089) :

a) chancre primaire ;

b) syphilides érosives ou papulo-érosives de la syphilis secondaire rougeâtres, recouvertes d'un enduit blanchâtre. La contagiosité de ces lésions est considérable ;

c) ulcérations syphilitiques tertiaires, actuellement exceptionnelles.

3. *Chancre mou*. Dû au bacille de Ducrey, il est douloureux, ulcéreux plus qu'érosif, suintant et purulent, souvent entouré par un liseré rouge et souvent multiple. Il survient 5 jours après le contagement. Une adénopathie satellite, inflammatoire, douloureuse apparaît et se ramollit rapidement. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du bacille. Le chancre mou peut être associé à une syphilis (chancre mixte) qu'il faut systématiquement rechercher.

4. *Maladie de Nicolas-Favre* : voir p. 778.

5. *Aphtes*. Habituellement de petite taille dans la bouche, ils peuvent être géants au niveau génital. Ce sont des ulcérations uniques ou multiples, à fond beurre frais, cernées d'un liseré rouge inflammatoire. Siègent au niveau du scrotum chez l'homme, des grandes lèvres chez la femme. Elles peuvent laisser une cicatrice. Évoquer une maladie de Behçet (aphtose bipolaire).

6. *Maladies inflammatoires* :

a) le lichen érosif est responsable de lésions érosives douloureuses accompagnées d'un réseau blanchâtre caractéristique ;

b) des ulcérations génitales, plutôt péri-anales, s'observent au cours de la maladie de Crohn. L'histologie quand elle est spécifique permet le diagnostic (lésions granulomateuses).

7. *Balano-posthites diffuses à Candida albicans*, très fréquentes : érosions suintantes, mal limitées, du gland et du sillon balano-préputial, parsemées de pustulètes blanchâtres et de lambeaux épidermiques macérés. Chercher un diabète, effectuer des prélèvements bactériologique-mycologique. La présence de *Candida albicans* n'est pas rare, mais son rôle reste hypothétique. Leur traitement est basé sur des antiseptiques locaux, des colorants en solution aqueuse et les antifongiques locaux.

8. *Maladies bulleuses*. Des érosions génitales sont possibles au cours du pemphigus, de la pemphigoïde cicatricielle, de l'érythème polymorphe, du syndrome de Stevens-Johnson.

9. *Ulcérations néoplasiques* :

a) l'érythroplasie de Queyrat est une localisation génitale d'une maladie de Bowen (carcinome in situ). Érosion unique du gland, à type de tache rouge luisante, chronique et d'extension progressive, elle impose la biopsie pour examen histologique ;

b) les carcinomes épidermoïdes (ou spinocellulaires) peuvent se présenter sous la forme d'une érosion ou d'une ulcération reposant sur une base infiltrée. L'examen histologique est indispensable. Le traitement fait appel à la chirurgie, voire à la curiathérapie.

10. *Ulcérations médicamenteuses* : syndrome de Stevens-Johnson et de l'érythème polymorphe médicamenteux, chimiothérapies (adriamycine, méthotrexate), traitement antiviral par foscarnet.

11. *Donovanose*, d'origine tropicale (rare). Elle est due à une bactérie du genre *Klebsiella* (*Calymmatobacterium granulomatis*).

ULCÈRES DE JAMBE

Leur sémiologie et les moyens thérapeutiques à mettre en œuvre pour tenter d'obtenir la cicatrisation dépendent de leur cause.

Diagnostic

1. Les ulcères veineux sont les plus fréquents (face interne de la jambe).

2. Les ulcères artériels sont rares, petits, très douloureux.

3. Les ulcères artériolaires ou par capillarite accompagnent souvent les précédents.

4. Chez le sujet jeune, évoquer des causes particulières : maladie hémolytique chronique, cryoglobulinémie, polyglobulie, vascularite, pyoderma gangrenosum.

5. Le diagnostic de surinfection est clinique devant une plaie douloureuse, malodorante, avec, modification des exsudats qui peuvent être purulents et érythème péri-ulcéreux avec au maximum, érysipèle ou cellulite bactérienne contiguë.

Explorations

L'évaluation du « terrain » peut être aidée par les examens paracliniques simples (écho-Doppler veineux et artériel, mesure de la pO_2 transcutanée distale en cas d'atteinte artérielle ou artériolaire). Le prélèvement bactériologique est utile en cas de surinfection pour guider le choix d'une antibiothérapie systémique.

Traitement

Prendre en charge un ulcère de jambe, c'est imposer une contention veineuse et/ou lymphatique efficace, discuter un geste de revascularisation chirurgicale, équilibrer un diabète, contrôler une insuffisance cardiaque, rétablir un état nutritionnel favorable. C'est prendre en compte les éléments qui concourent à l'absence de cicatrisation spontanée, sur lesquels une intervention médicalisée peut être réalisée. C'est accessoirement, prescrire des veinotoniques ou des vasodilatateurs.

1. *Soins locaux.* Ils doivent être adaptés à chaque patient. Quelques repères permettent de ne pas nuire :

a) un ulcère de jambe n'est pas stérile. Il peut donc être lavé à l'eau du robinet si le niveau de douleur le permet sinon, l'emploi du sérum physiologique est justifié. Le choix des produits utilisés devra préférer les molécules inertes, peu sensibilisantes (préférer les tulles vaselinés simples), ou des pansements plus modernes mais dont la tolérance sur la peau péri-ulcéreuse n'est pas toujours parfaite ;

b) pour les plaies fibrineuses, le but est de favoriser la détersion et les pansements modernes (hydrocolloïdes, alginates, hydrofibres, hydrogels, hydrocellulaires) peuvent être utilisés. Une détersion mécanique réalisée lors du changement des pansements est le plus souvent nécessaire. Les douleurs qu'elle occasionne peuvent maintenant être contrôlées par l'emploi d'EMLA crème 5 % mise en place 30 minutes avant les soins ou par l'inhalation d'un mélange de protoxyde d'azote et d'oxygène (Entonox) ;

c) les hydrocolloïdes et les tulles vaselinés peuvent être prescrits à tous les stades (détersion, bourgeonnement, épidermisation). En règle générale, exception faite des pansements au charbon, les pansements occlusifs sont contre-indiqués en cas de surinfection. Les antiseptiques ne sont pas indiqués en dehors des périodes de surinfection ;

d) les antibiotiques locaux n'ont pas leur place car ils sont sensibilisants (risque d'eczéma de contact et d'allergie grave lors de l'emploi par voie systémique de la molécule) et modifient l'équilibre bactérien de la plaie ;

e) l'antibiothérapie générale n'est pas indiquée.

2. *Traitements chirurgicaux* : greffes de peau, en résille ou en pastilles, cure chirurgicale de l'insuffisance veineuse superficielle ou profonde, revascularisation par pontage... sont discutées au cas par cas. Les pansements biologiques modernes (équivalents de peau) sont en cours d'évaluation.

3. L'ulcère est une plaie tétanigène responsable de 10 à 20 % des tétanos des sujets âgés ; le rappel antitétanique doit être systématique.

MAUX PERFORANTS PLANTAIRES

Conséquence trophique d'une maladie neurologique : neuropathie périphérique sensitive, diabète, éthylisme, lèpre ; maladie des racines postérieures ou médullaire souvent cordonale postérieure : tabès, acropathie ulcéro-mutilante soit congénitale (maladie de Thévenard), soit acquise (maladie de Bureau-Barrière). Les insensibilités congénitales à la douleur s'accompagnent d'ulcérations trophiques.

Diagnostic

1. Ulcération entourée d'une hyperkératose siégeant sur les points d'appui du pied, s'accompagnent de troubles trophiques et ayant pour caractère essentiel l'indolence. Aux membres supérieurs, la même symptomatologie réalise le panaris analgésique de Morvan.

2. Dans les maux perforants plantaires unilatéraux, chercher une agression nerveuse sur le trajet du nerf : cicatrice, notion d'injection IM mal faite, cal osseux ou exostose, compression dans une gouttière de passage.

3. L'examen radiologique du rachis cherche une anomalie de la charnière occipito-vertébrale, une duplication du canal médullaire, un spina bifida : ces anomalies du rachis sont au premier plan de l'étiologie des maux perforants chez l'enfant.

Traitement

1. Mêmes mesures que pour un ulcère jambe : détersion, cicatrisation par bourgeonnement.

2. Une ostéite sous-jacente doit être dépitée et traitée.

3. La suppression de l'appui mécanique est indispensable, par le repos, puis par une chaussure orthopédique.

4. Le contrôle de la vaccination antitétanique est également indispensable.

PRURIT

Orienter la recherche d'une cause selon le caractère généralisé ou localisé du prurit, et la présence de lésions élémentaires évocatrices.

Diagnostic

1. *Prurit généralisé* :

a) gale (chercher les sillons caractéristiques), voir ci-dessous ;

b) phtiriasés (chercher les lentes), voir ci-dessous ;

c) prurigo (voir p. 1038), lichen plan (voir p. 1039), lymphome cutané qui peut rester masqué de longs mois (voir p. 1086) ;

d) lorsqu'il n'y a aucune lésion primaire sur le tégument, penser à une cause générale : diabète, insuffisance rénale, hypercalcémie, rétention biliaire complète ou fruste ne touchant pendant un temps que les

sels biliaires, polyglobulie (les accès prurigineux sont déclenchés par le contact de l'eau), maladie de Hodgkin ;

e) enfin, lorsqu'on ne retrouve rien, avancer prudemment le diagnostic de prurit idiopathique, fréquent chez les sujets âgés, parfois féroce, sans grandes excoriations du tégument, favorisé par la xérose de la peau et des troubles neuropsychiques.

2. Prurit localisé :

a) prurit de la nuque : discuter une pédiculose, une parakératose, une névrodermite (placard parfaitement bien limité, quadrillé, grisâtre et épaissi). Traitement : corticoïdes sous occlusion, applications d'acide trichloracétique ;

b) prurit au visage : rechercher une intolérance aux cosmétiques, un œdème de Quincke, un eczéma, une dermatose photo-induite ;

c) prurit anal (voir p. 611) ;

d) prurit vulvaire (voir p. 1333).

Traitement symptomatique

1. Traitement local. Prescrire de grands bains fréquents : eau chaude, eau froide, bains d'amidon, bains antiseptiques. Les topiques antiprurigineux, d'action purement symptomatique, augmentent le confort du malade. Émollients pour graisser la peau chez les sujets âgés.

Se méfier des anesthésiques locaux, de la procaine, du menthol, qui sont eczématogènes. Enfin, les corticoïdes locaux entraînent de brillants résultats. Ne pas les prescrire trop longtemps (effets généraux sur de grandes surfaces, atrophies cortisoniques locales).

2. Traitements généraux : ils sont innombrables (antihistaminiques, sédatifs).

GALE

Syn : scabiose. Ectoparasitose due à un acarien (*Sarcoptes scabiei*). Les sarcoptes pondent leurs œufs dans la peau sous forme de sillons, et s'y reproduisent. Transmission par contact humain direct, notamment sexuel ou partage de vêtements, de literie.

Diagnostic

Basé sur :

1. La topographie de ses lésions : espaces interdigitaux, plis des poignets et des coudes, aisselles, flancs, verge et mamelons.

2. Le caractère nocturne, insomniant et féroce du prurit.

3. Les « sillons » caractéristiques tracés par le parasite, avec vésicules perlées et nodules scabieux.

4. Chez le nourrisson, une efflorescence de nodules rouges au fond des plis est un signe fidèle de gale lorsqu'elle est associée à un prurit.

5. Le contagio est souvent occulté ou non mémorisé.

6. Chez le sujet âgé, éventuellement en institution ou l'immunodéprimé, la gale peut prendre un aspect d'érythrodermie très squameuse, hyperkératotique, extrêmement contagieuse.

Complications

Les lésions peuvent s'eczématiser et s'impétiginiser.

Traitement

Traiter le sujet atteint et tous les sujets-contacts en association avec la contamination des vêtements et de la literie le même jour.

1. Le benzoate de benzyle est le traitement de référence : une application sur la totalité du corps pendant 12 à 24 heures chez l'enfant et l'adulte, éventuellement à renouveler 24 heures plus tard. Le lindane est aussi efficace avec une durée d'application de 12 heures (à éviter chez le nourrisson et la femme enceinte). Chez ces derniers ou en cas d'intolérance, l'application d'un pyréthrinaïde est mieux tolérée (irritation cutanée et toxicité neurologique moindres), mais moins efficace.

Après une toilette au savon, le produit doit être appliqué sur tout le corps, sauf le visage (mais y compris sur les organes génitaux externes) après 15 minutes, une deuxième couche est préférable. Le produit doit être laissé en place pendant 24 heures chez l'adulte. En cas de contact avec l'eau, il faut renouveler l'application à ce niveau (mains en particulier).

2. L'ivermectine par voie orale à la dose de 200 µg/kg en une prise unique est une alternative aux traitements topiques, à répéter 14 jours plus tard en raison de fiable effet ovocide. En cas de surinfection importante, une antibiothérapie antistaphylococcique et/ou antistreptococcique peut être nécessaire.

3. Pour le linge de toilette, la literie et le linge de corps, un lavage en machine à 60 °C en cycle long suffit. Pour les vêtements et le linge de maison ne pouvant supporter une telle température, il est recommandé de les décontaminer pendant 72 heures au contact d'un insecticide (poudre de lindane) avant de les laver ou de les faire nettoyer à sec. L'emploi d'un insecticide en aérosol (Apar) est conseillé pour la literie, les canapés, les tapis, les coussins, les sièges de voiture, etc.

PHTIRIASES

Syn : pédiculoses. Infestation par les poux : *Pediculus capitis* (cuir chevelu), *Pediculus humanis* (poux de corps), *Phthirus pubis* (poux de pubis) ou plus vulgairement morpion. Les poux sont des arthropodes de 2 à 4 mm qui s'accrochent à la peau des zones pileuses. Leurs œufs ou lentes sont fixés aux poils et aux cheveux sous l'aspect de petites perles allongées et nacrées caractéristiques. Les lésions cutanées sont la conséquence des morsures de poux.

Diagnostic

1. Poux du cuir chevelu : aspect de parakératose infectieuse, mais lentes grisâtres sur la face latérale des cheveux, accrochées aux cheveux, ne couissant pas comme les squames.

2. Poux de corps : prurit à topographie postérieure, lésions de grattage et tendance mélanodermique.

3. Poux des aines : prurit inguinal, présence de lentes et de parasites dans les poils pubiens, taches bleues ardoisées sur les flancs.

Traitement

1. Poudrer les régions atteintes 2 soirs de suite avec une poudre de lindane, et renouveler une semaine plus tard. Nettoyer le lendemain matin les cheveux ou les poils pubiens à l'eau vinaigrée et au peigne fin.

2. Dans tous les cas, désinfection rigoureuse des vêtements et de la literie plusieurs jours de suite avec la poudre de lindane.

DIAGNOSTIC DES PIGMENTATIONS

I. PIGMENTATIONS GÉNÉRALISÉES

Diagnostic

1. *Mélanodermies endocriniennes*

a) Maladie d'Addison (voir p. 929) : taches brun foncé, mal limitées, sur fond sépia plus clair, prédominant sur régions découvertes, avec atteinte muqueuse gris ardoisé sur la face interne des joues.

b) Hémochromatose idiopathique, à reflets plus métalliques et atteinte muqueuse plus rare (voir p. 641).

c) Hyperthyroïdie, tumeurs hypophysaires, carences pluri-glandulaires, dont la mélanodermie des vagabonds : multiples facteurs en cause (phtiriasse, éthylysme, polycarences).

d) Enfin, tumeurs carcinoïdes généralisées, maladie de Wilson, ochronose, exceptionnelles.

2. *Mélanodermies toxiques par surcharge*

a) L'argyrie donne une pigmentation métallique, lilacée et grisâtre ; les pigmentations arsenicales et auriques sont plus rares.

b) La clofazimine, les antipaludéens de synthèse, les cyclines induisent des pigmentations au cours de traitements prolongés.

3. *Mélanodermies séquellaires*

a) Elles font suite à une érythrodermie, une toxidermie généralisée, un prurigo étendu, une bullose et une collagénose traités par corticothérapie générale.

b) Le lichen plan et les toxidermies sont particulièrement pigmentogènes. Au décours d'une telle éruption, on recommande d'éviter les expositions solaires et on prescrit une photoprotection.

II. PIGMENTATIONS RÉGIONALES

La topographie oriente le diagnostic.

Diagnostic

1. Sur les cuisses, on évoquera le rôle du frottement ou bien celui de la chaleur.

2. Les séquelles de radiothérapie peuvent donner une pigmentation, siégeant sur une zone d'irradiation.

3. Sur le visage, les pigmentations sont très fréquentes et peuvent revêtir des types particuliers :

a) les pigmentations dues aux parfums ;

b) les chloasmas donnent des taches brunes géographiques, bien limitées, symétriques, sur le front et les régions périorbitaires. Il faut en chercher une grossesse (masque de grossesse), la prise d'œstroprogestatifs, un dérèglement ovarien ; enfin, toujours penser à une photosensibilisation surajoutée ;

c) la mélanose de Riehl, caractérisée par des taches pigmentées émietées ou confluentes, sur les tempes, le front et les pommettes, et particulières par une tendance atrophique de l'épiderme, ainsi qu'une disposition réticulée. Cette entité décrite dans des conditions étiologiques particulières (tourneurs-décolleteurs dans l'industrie d'armement en 1914-1918)

fait place à des éruptions similaires survenant dans des conditions différentes (photosensibilisants exogènes ou endogènes) ;

d) la mélanose de Dubreuilh (voir p. 1079).

III. PIGMENTATIONS LOCALISÉES

Diagnostic

1. *Nævi* (voir p. 1071).

2. *Maladie de Recklinghausen* (voir p. 1214) : les taches café au lait sont des plaques brun clair, ovalaires, non infiltrées, parfois étendues. Elles sont observées dans d'autres affections : maladie de Fanconi, syndrome de Mc Cune-Albright avec puberté précoce. Dans la neurofibromatose de Recklinghausen, des taches bleutées mal limitées sont parfois visibles en regard des neurofibromes.

3. *Urticaire pigmentaire* (voir p. 1039).

4. *Érythèmes pigmentés fixes d'origine médicamenteuse* (voir p. 1029).

5. *Autres pigmentations plus rares*

a) *Acanthosis nigricans*. Plaques pigmentées et papillomateuses symétriques, des aisselles et des aines, qui imposent la recherche d'un cancer profond (gastrique chez l'adulte). Dans les formes paranéoplasiques, plusieurs détails permettent de suspecter une cause maligne : caractère rapidement progressif, altération de l'état général et hyperpapillomatose muqueuse. L'aspect des paumes et des plantes est caractéristique avec des crêtes digitales hypertrophiées réalisant une pachydermatoglyphie.

b) *Incontinentia pigmenti*. Au stade pigmentaire, elle est caractérisée par des bandes pigmentées s'estompant progressivement avec l'âge. Ce stade fait suite aux manifestations néonatales vésiculeuses et papuleuses qui sont transitoires.

c) *Xeroderma pigmentosum*. À côté des taches pigmentées du visage, atrophie, kératose, télangiectasies et érythème s'intriquent pour donner un aspect bigarré. Le pronostic est très sombre du fait de la dégénérescence épithéliomateuse et des troubles trophiques associés. Des manifestations oculaires (kératite, destruction des paupières) et neurologiques (ataxie, choréoathétose, détérioration mentale, cécité) sont possibles. Cette maladie, transmise de façon récessive autosomique, est liée à un trouble de réparation des lésions de l'ADN induites par les photons. Toute exposition à la lumière aggrave les lésions.

DIAGNOSTIC DES ACHROMIES CUTANÉES

I. ACHROMIE CONGÉNITALE

Diagnostic

1. Albinisme (voir p. 996).

2. *Nævus achromique* ou *anémique* : doit faire rechercher une phacomatose.

3. Les taches achromiques lancéolées traduisent chez le nourrisson, une sclérose tubéreuse de Bourneville (voir p. 1215). Disposées en bandes, elles indiquent une incontinentia pigmenti (voir ci-dessus).

II. ACHROMIE ACQUISE

Diagnostic

1. Achromies avec atrophie : cicatrices, sclérodermies en gouttes, lichens scléro-atrophiques.

2. Leucomélanodermies ou achromies cernées d'une hyperpigmentation périphérique. Elles font discuter :

a) un *vitiligo*, caractérisé par des taches blanches parfaitement bien limitées, aux contours irréguliers et émiettés, symétriques, d'extension progressive, et bordées par un liséré brun foncé ; ces taches sont planes, sans atrophie ni desquamation, mais sont très sensibles à la lumière solaire. Elles siègent de préférence aux extrémités et en zones péri-orificielles. Une atteinte du cuir chevelu est possible. Lorsqu'une tache blanche vitiligoïde est centrée par un nævus, on parle de nævus de Sutton. Le traitement est très décevant, en l'absence de toute orientation pathogénique précise. La Mélanidine, utilisée par voie générale et locale, peut donner des repigmentations, mais aussi des brûlures solaires. L'emploi des psoralènes associé à une photothérapie ménagée paraît utile. La corticothérapie locale peut donner de bons résultats ;

b) un pityriasis versicolor achromiant (voir p. 1034) ;

c) un parapsoriasis en gouttes leucodermiques.

3. Les achromies exotiques font discuter une lèpre achromique, une mycose tropicale ou une tréponématose.

4. Enfin, les achromies dues à l'hydroquinone, manipulée dans certaines professions (caoutchouc), ou à titre thérapeutique, sont très inesthétiques (achromies en confettis).

DIAGNOSTIC DES SCLÉROSES CUTANÉES

Épaississement du derme, voire de l'hypoderme, qui rend le tégument impossible à plisser.

I. SCLÉROSES SECONDAIRES

Diagnostic

1. Hypodermes sclérodermiformes de jambe, secondaires à l'insuffisance veineuse chronique.

2. Nécrobiose lipoïdique des diabétiques (maladie d'Oppenheim-Urbach) : placards circinés, syphiloïdes, jaune chamois, à surface atrophique et télangiectasique sur la face interne des jambes.

3. Radiodermes scléreuses. Elles se reconnaissent par le caractère bariolé de la lésion : sclérose blanchâtre bloquant la peau sur les plans profonds, pigmentation, télangiectasies, voire kératose ou ulcérations qui doivent faire suspecter une dégénérescence spino-cellulaire. L'ablation chirurgicale doit être réalisée le plus souvent possible.

4. Les maladies de surcharge peuvent prendre l'aspect de plaques scléreuses ou d'infiltrations sclérodermiformes diffuses : infiltrats de paraffine ou de gels siliconés, polyvinylpyrrolidone, scléromyxœdème circonscrit ou généralisé.

5. Les tumeurs peuvent prendre l'aspect d'une plaque scléreuse localisée. La biopsie permet de reconnaître sur une induration scléreuse

acquise, une métastase sclérodermiforme, un épithélioma baso-cellulaire sclérodermiforme ou un sarcome de Darier-Ferrand.

II. SCLÉROSES PRIMITIVES CIRCONSCRITES

Diagnostic

1. Sclérodermie en plaques ou morphee : placard arrondi ou ovalaire, de siège ubiquitaire, progressivement extensif, fait d'une zone périphérique lilacée d'extension et d'une zone centrale blanche nacree, impossible à plisser, de sclérose constituée. L'évolution en est variable : extension pouvant donner des troubles fonctionnels, stabilisation, voire régression.

2. Sclérodermies en bandes, volontiers sur les membres inférieurs, les espaces intercostaux, affectant une disposition zoniforme ; sur le front, sclérodermie en coup de sabre atteignant le cuir chevelu (alopécie définitive). Chez l'enfant, elles induisent des complications régionales qui entravent la fonction locomotrice : myosite et capsulite rétractile, hypotrophie d'un membre.

3. Sclérodermies en anneaux, sur le gland ou sur un doigt.

4. Sclérodermies en gouttes, petits éléments arrondis, scléreux et atrophiques, sur le haut du dos chez la femme jeune : elles font discuter les rapports avec le lichen scléro-atrophique (*White spot disease*).

Traitement

La corticothérapie peut donner d'assez bons résultats, soit localement, soit, et surtout, par voie générale, à doses modérées dans les formes extensives. Dans la sclérodermie en bandes de l'enfant, la corticothérapie générale est indiquée durant la phase précoce.

III. SCLÉRODERMIES GÉNÉRALISÉES

Voir Sclérodermie systémique, p. 1004.

DIAGNOSTIC DES ATROPHIES CUTANÉES

Elles se définissent par l'amaigrissement du derme et de l'épiderme, qui se traduit par une peau très fine, facile à plisser, mais précocement sénile.

I. ATROPHIES SECONDAIRES

Diagnostic

1. Cicatrices, vergetures, lipoatrophies insuliniques (cuisses ou fesses).

2. Atrophie cortisonique :

a) secondaire à des applications de corticoïdes locaux : plage atrophique, brillante, télangiectasique et prurigineuse, surtout sur le visage ;

b) l'injection ou l'infiltration de corticoïdes locaux peut induire trois types d'atrophies : punctiformes au cours des infiltrations au dermojet, en cupules déprimées ou en trajet achromique et atrophique au cours des injections. Celles-ci seront moindres si elles sont effectuées très profondément ;

c) lors de traitements corticoïdes généraux prolongés : atrophie cutanée diffuse, avec vergetures.

II. ATROPHIES PRIMITIVES

Diagnostic

1. *Acrodermatite chronique atrophiante de Pick-Herxheimer*. Syn : érythromélie. Europe centrale et Alsace. Elle constitue la phase tardive et séquelle d'une infection à *Borrelia burgdorferi* non traitée par antibiothérapie (voir Maladie de Lyme, p. 778). Successivement : érythème violacé avec infiltration pâteuse des mains et des pieds, puis des coudes, des genoux, et enfin plus ou moins généralisé. Elle peut se compliquer de manifestations cardiaques et neurologiques.

2. La *poikilodermie* associe une atrophie, une dyschromie et des télangiectasies. Elle est habituellement secondaire à un parapsoriasis, une dermatomyosite, une photosensibilité (syndrome de Rothmund, xeroderma pigmentosum). Elle est parfois primitive dans des maladies congénitales (syndrome de Bloom, hypoplasie dermique en aires ou syndrome de Goltz).

TUMEURS BÉNIGNES DE LA PEAU

I. TUMEURS ÉPIDERMIQUES

Diagnostic et traitement

1. *Verrues*. Origine virale (*human papilloma virus*). Présentation variable : verrues planes, petits éléments papuleux du visage et des membres ; verrues vulgaires kératosiques, ubiquitaires, atteignant préférentiellement les mains et les plantes (où on les nomme myrmécies), pouvant se multiplier. Traitement : pommades ou lotion kératolytiques, azote liquide, électrocoagulation.

2. *Molluscum Contagiosum*. Origine virale (Pox virus). Petites élevures rosées, hémisphériques, ombiliquées, ubiquitaires. Traitement : exérèse à la curette ou abstention pour certains dans les formes profuses de l'enfant.

3. *Grains de milium*. Petits kystes millimétriques blanchâtres des paupières et des joues. Traitement : excision.

4. *Kératose séborrhéique* (anc : verrue séborrhéique). Lésions fréquentes après 50 ans, sur les régions séborrhéiques du corps, de couleur jaunâtre au début devenant progressivement grise, brune ou franchement noire, bien limitées, non infiltrées, comme posées sur la peau, recouvertes d'un enduit kératosique gras que l'on peut détacher à l'ongle sans saignement. Traitement : abstention, curetage, azote liquide.

5. *Kyste pileux*. Syn : loupe. Siège préférentiellement au cuir chevelu, de 0,5 à 5 cm, ferme recouvert d'une peau rosée, s'infectant rarement, facile à énucléer chirurgicalement.

6. *Kyste sébacé*. Siège sur les régions de séborrhée (faciale, pré-sternale, rétro-auriculaire, dorsale). Formations arrondies pâteuses très souvent centrées par un point noir ou un orifice par où s'écoule un sébum malodorant. Traitement : exérèse chirurgicale à distance d'une poussée inflammatoire.

7. *Hyperplasie adénomateuse sénile* (anc : adénome sébacé). Après 50 ans, sur les zones séborrhéiques du visage : petites formations jau-

nâtres ombiliquées de 3 à 6 mm. Traitement : abstention ou électrocoagulation. Ne pas confondre avec l'authentique adénome sébacé, tumeur rare, de diagnostic histologique, devant faire rechercher un syndrome de Muir et Torre, maladie génétique prédisposant à des cancers viscéraux.

8. *Hidrocystome des paupières*. Kystes des glandes sudorales transsudaires légèrement bleutées siégeant souvent au canthus externe de l'œil. Traitement : excision chirurgicale.

II. TUMEURS DERMIQUES ET HYPODERMIQUES

Diagnostic et traitement

1. *Histiocytofibrome*. Formation nodulaire fibreuse de 5 à 6 mm strictement intradermique que l'on n'arrive pas à pincer, rosée avec une couronne pigmentée, des membres surtout inférieurs. Traitement : abstention ou exérèse chirurgicale.

2. *Molluscum pendulum*. Syn : fibrome pendulum, acrochordon. Petite masse charnue très molle de 3 à 5 mm, pouvant atteindre 2 cm, pédiculée, siégeant dans les grands plis, à partir de 40 ans ; multiples surtout chez les sujets pléthoriques. Traitement : section aux ciseaux ou au bistouri électrique.

3. *Chéloïdes*. Cicatricielles ou spontanées, plus fréquentes sur peau noire : tumeur fibreuse dure, lisse, rouge et tendue, sensible ou prurigineuse. Traitement difficile : injections intralésionnelles de solutions ou suspensions de corticoïdes, compression forte prolongée, chirurgie généralement contre-indiquée.

4. *Botriomycome*. Syn : granulome pyogénique. Tumeur vasculaire inflammatoire faisant suite à une piqûre septique ou un microtraumatisme : molle, rouge, non épidermée, en relief sur la peau, plus ou moins pédiculée à travers une brèche ronde de la peau et saignant facilement et abondamment. Diagnostic différentiel du mélanome achromique. Traitement : électrocoagulation-curetage, nitrage, excision chirurgicale incluant la base d'implantation. Cas particulier des botriomycomes sur lésions acnéiques du tronc sous isotrétinoïne : arrêt du traitement.

5. *Tumeur glomique*. Tumeur vasculaire dérivant du glomus neuro-myoartériel dermique, isolée, bleutée, très douloureuse, des mains et des pieds (siège fréquent et caractéristique sous-unguéal). Traitement chirurgical.

6. *Lipome*. Tumeur grasseuse hypodermique molle compressible, mobile sous la peau, indolore, de 2 à 20 cm, dont certaines localisations sont remarquables : cervicale postérieure du sujet âgé, sous-aponévrotique du front de l'adulte masculin, péri-sudoral des racines des membres, de la graisse brune des régions sus-claviculaires ou inter-scapulaires. Traitement : exérèse chirurgicale si disgracieux ou gênant.

7. *Léiomyome*. Tumeur musculaire lisse (muscles pilomoteurs, muscles des vaisseaux sanguins). Sensible, se durcissant au froid, ronde, ferme, bosselée, solitaire ou multiples en plaques. Abstention ou traitement chirurgical. Quand ils sont multiples, penser au syndrome de Reed (léiomyomatose familiale cutanée et utérine), parfois associé à des cancers rénaux.

8. *Neurofibrome*. Tumeur des gaines nerveuses cutanée ou sous-cutanée, simple ou plexiforme. En grand nombre, elles évoquent une neurofibromatose de type 1 (maladie de Von Recklinghausen, voir p. 1214). Dans sa forme cutanée simple, c'est une tumeur molle, indolore, à base pédiculée sous une peau normale de 1 ou 2 cm de diamètre. Traitement : exérèse au laser ou chirurgicale.

9. *Angiofibrome*. Petits nodules saillants rose à rouge fermes de 1 à 3 mm recouverts de télangiectasies, symétriquement distribuées dans les sillons nasogéniens, sur les joues et la région péri-buccale, à double composante fibreuse et vasculaire. Multiples, ils sont un argument majeur en faveur du diagnostic de sclérose tubéreuse de Bourneville.

10. *Kératoacanthome*. Tumeur arrondie, bien limitée, saillante, faite d'un macaron périphérique rose brunâtre et d'un cratère corné central, de survenue brutale chez un patient de 50 à 60 ans, siégeant sur le visage et les mains. Diagnostic différentiel : carcinome épidermoïde. Traitement : abstention (régression spontanée en 3 mois) ou exérèse en cas de doute diagnostique.

HAMARTOMES

Ensemble de malformations et de tumeurs de cause inconnue probablement toutes déterminées in utero mais en fait très hétérogènes par leur profil clinique, évolutif, et structural. Les formes cutanées sont des dysplasies cutanées circonscrites, d'origine embryonnaire, de nature naevique, vasculaire ou annexielle.

NÆVUS

Hyperplasie circonscrite bénigne de mélanocytes dans la peau. L'aspect clinique, le niveau de la prolifération et la disposition en thèques en font distinguer plusieurs types.

Diagnostic

1. *Nævus banal*. Syn : lentigo simplex. Macule brune ou noire, ronde ou ovale, à développement intra-épidermique ou jonctionnel, s'organisant en nappe monocouche de mélanocytes au-dessus de la basale ou en petits amas en thèques intra-épidermiques.

2. *Nævus en dôme*. Pédiculés, tubéreux, verruqueux, pigmentés ou achromiques autant de types de nævus dont la prolifération est souvent dermique, parfois mixte (dermique et jonctionnelle).

3. *Nævus bleu*. Couleur bleu sombre, strictement dermique, simulant un tatouage accidentel. Les nævus de Ota (front, paupière, tempe et conjonctive), de Ito (scapulaire), la tache mongolique (lombaire) sont des formes de grands nævus bleus.

4. *Halo-nævus de Sutton*. Nævus entouré d'un halo blanc régulier pénétrant la lésion et aboutissant à sa régression voire sa disparition. Souvent multiple chez l'adolescent.

5. *Nævus de Spitz*. Mixte ou jonctionnel, inflammatoire à cellules fusiformes et épithélioïdes, hypervascularisé, peu ou pas pigmenté, plus fréquent chez l'enfant, posant parfois de difficiles problèmes diagnostiques avec un mélanome.

6. *Nævus de Clark*. Nævus à architecture lentigineuse irrégulière avec des thèques parallèles à la surface pontant les crêtes épidermiques,

associé à une acanthose et une inflammation dermique modérée, posant des problèmes de diagnostic différentiel avec un mélanome. Pourrait correspondre à un *nævus* en phase de croissance.

7. *Nævus spilus*. Petits *nævus* tachetant une nappe *nævique* homogène ou une tache café au lait.

8. *Nævus congénital*. Présent à la naissance, mixte, souvent profond, souvent intriqué avec les annexes (pileux), parfois de plus de 3 cm, voire géant (en caleçon, tricot, hémicorps, léopard). C'est une malformation avec un potentiel de transformation en mélanome relativement fréquent lorsqu'il est grand. Prise en charge très difficile lorsqu'il est géant : exérèse en plusieurs temps et/ou surveillance annuelle.

9. *Nævus cliniquement atypique*. Supérieur à 5 mm, de couleur inhomogène sur fond érythémateux, de contours irréguliers, mal limité, asymétrique, parfois mais non toujours dysplasique histologiquement, souvent difficile à distinguer d'un mélanome débutant. Lorsqu'ils sont nombreux, ils définissent le syndrome des *nævus* cliniquement atypiques : transmission familiale, comportant un risque majeur de mélanome. Les gènes impliqués sont très probablement multiples.

Traitement

Lorsqu'ils posent un problème diagnostique ou esthétique, les petits *nævus* peuvent être enlevés chirurgicalement et ceci sans autre risque que celui d'une cicatrice. Ils seront alors soumis systématiquement à une analyse histologique. Celle-ci peut être considérablement difficile en cas d'exérèse partielle : pour cette raison, il faut éviter de biopsier une lésion mélanocytaire qui pose problème (exception faite des localisations délicates et des lésions de grande taille) et d'utiliser la technique de « rasage ». Éviter les méthodes aveugles (électrocoagulation, laser, cryothérapie), même s'il n'y a pas de preuve directe qu'elles puissent induire une transformation en mélanome.

MALADIE DE COWDEN

Syn : syndrome des hamartomes multiples. Génomodose liée à une mutation du gène *PTEN*, permettant d'en faire le diagnostic. Maladie héréditaire transmise de façon autosomique dominante caractérisée par des hamartomes (malformation d'aspect tumoral composée d'éléments faisant normalement partie de l'organe dans lequel elle se développe, mais qui prennent une disposition erronée) et par la survenue de néoplasies multiples permettant de parler de syndrome pré-néoplasique.

Diagnostic

Repose sur l'association de cas familiaux identiques, de lésions cutanées, de lésions muqueuses et d'antécédents chirurgicaux multiples. Les premiers signes apparaissent durant l'enfance ou l'adolescence, puis les lésions se complètent progressivement.

1. Les papules cutanées sont constantes. Au niveau du visage, elles réalisent un semis centro-facial et péri-orificiel de papules pseudo-comédoniennes. Ces papules verruqueuses sont retrouvées sur le tronc et les membres, elles sont papillomateuses autour des orifices et au fond des plis. Ces papules sont associées à des tumeurs cutanées bénignes (lipomes, angiomes, verrues séborrhéiques, kystes), et à des dyschromies (lentigines génitales).

2. Les lésions des muqueuses sont constituées par des papules des gencives, par des papillomes oropharyngés et une langue plicaturée et avec des petites papules lisses (langue caillouteuse).

3. Les manifestations viscérales touchent préférentiellement quatre organes :

a) la thyroïde dans 60 % des cas (goitre, adénome, carcinome et thyroïdite) ;

b) les seins dans 80 % des cas féminins (hyperplasie mammaire, adénocarcinomes, maladie fibrokystique) ;

c) le tube digestif, avec une polypose pouvant toucher tous les étages ;

d) l'appareil génital féminin avec des tumeurs ovariennes dans 26 % des cas féminins à type de kyste ou de cancer.

4. D'autres anomalies dysmorphiques et neurologiques ont été décrites.

Traitement

Les lésions cutanées sont accessibles à la chirurgie, à la dermabrasion et à l'isotrétinoïne. Les lésions viscérales suspectes sont enlevées chirurgicalement. Devant une polypose digestive, le traitement est conservateur car la transformation est exceptionnelle. La transformation des lésions mammaires et thyroïdiennes justifie une surveillance très étroite à ce niveau.

HÉMANGIOME DU NOURRISSON

Variété d'hamartome vasculaire. C'est la tumeur vasculaire congénitale la plus fréquente. Le pronostic fonctionnel est le fait des formes péri-orificielles, péri-néales et paraglandulaires.

Diagnostic

1. Caractérisée dans sa forme simple par son évolution en trois phases :

a) un intervalle libre à la naissance ;

b) une phase de croissance maximum dans les 3 premiers mois pouvant se prolonger jusqu'au 8^e mois, avec apparition d'un hémangiome soit tubéreux (rouge vif, saillant, comparé à une fraise), soit sous-cutané (tuméfaction saillante sous une peau normale, bleutée ou télangiectasique), soit mixte associant les deux composantes ;

c) une stabilisation jusqu'à l'âge de 12-20 mois suivie d'une régression spontanée, involution lente et progressive, cliniquement traduite par le blanchissement d'une lésion tubéreuse et l'affaissement des composantes sous-cutanées. À l'âge de 6 ou 7 ans, la régression totale est la règle dans près de 80 % des cas.

2. Peut se compliquer de nécrose brutale, d'hémorragies, d'infections, de douleurs, sources d'hospitalisation, de séquelles inesthétiques. Le pronostic est parfois plus inquiétant en cas d'angiome sous-glottique, d'angiome extensif responsable d'insuffisance cardiaque (shunt artério-veineux), d'hémangiome hépatique ou l'hémangiomatose miliaire.

Traitement

L'abstention thérapeutique est la règle compte tenu du profil évolutif spontanément favorable. Seuls sont traités les cas compliqués, dangereux : corticothérapie générale ou intra-lésionnelle, interféron alpha, embolisation, chirurgie précoce ou tardive des séquelles, laser à colorant pulsé.

MALFORMATIONS VASCULAIRES CUTANÉES

Elles n'ont, à l'opposé de l'hémangiome (voir ci-dessus), aucune tendance à la régression.

I. ANGIOME PLAN SIMPLE

Angiome capillaire, hémodynamiquement inactif. Le problème essentiel est esthétique.

Diagnostic

Forme à la naissance une macule rose pâle, asymétrique, de la face ou des membres, d'étendue et de forme variable. Son extension reste proportionnelle à la croissance du tégument atteint, sa couleur finit par s'accroître et des nodules violacés superficiels apparaissent à partir de la 4^e décennie.

Traitement

Le laser à colorant pulsé donne de bons résultats.

II. ANGIOMES VEINEUX ET CAPILLARO-VEINEUX**Diagnostic**

Tuméfactions bleutées, indolores, de consistance élastique, de température locale normale, saillant sous une peau normale ou parsemée de veinules, ubiquitaires cutanées et muqueuses, augmentant de volume en position déclive, lors des cris et à l'effort. Elles peuvent infiltrer les tissus adjacents : envahissement musculaire, articulaire ; expliquant l'aspect monstrueux des formes étendues. Présentes à minima dès la naissance, leur évolutivité est lentement progressive. Des épisodes de thromboses paroxystiques liés à une coagulation intra-vasculaire localisée chronique expliquent les poussées douloureuses pseudo-inflammatoires. Dans les formes étendues, cette coagulopathie chronique est susceptible de disséminer à la faveur d'un traumatisme ou d'un geste chirurgical même à distance (syndrome de Kasabach et Merritt).

Traitement

La chirurgie d'exérèse et de reconstruction est désormais envisageable, au décours immédiat d'une injection de produit fibrosant.

III. ANGIOMES ARTÉRIO-VEINEUX

Malformations artério-veineuses hémodynamiquement actives.

Diagnostic

Longtemps inapparentes. La poussée révélatrice ou l'aggravation coïncident avec un traumatisme ou un épisode hormonal (puberté, grossesse) : sous une peau normale apparaît une tuméfaction chaude, battante, soufflante, d'extension progressive, invisible. Le pronostic est

dominé par l'insuffisance cardiaque en cas de forme étendue (équivalent d'un shunt artério-veineux), la survenue d'hémorragies dramatiques, et les troubles trophiques.

Traitement

Tout geste intempestif ou incomplet expose à une flambée évolutive. En conséquence, l'abstention est préférable pour les lésions quiescentes. L'exérèse chirurgicale de type carcinologique est indiquée, après embolisation, pour les lésions très évolutives.

IV. ANGIODYSPLASIES COMPLEXES

L'angiome plan peut être le marqueur superficiel d'une angiodysplasie profonde métamérique ou monomérique, tel l'angiome plan trigéminé du syndrome de Sturge-Weber-Krabbe (voir p. 1214).

HAMARTOMES ANNEXIELS

Malformations d'aspect tumoral composées d'éléments faisant normalement partie des annexes de la peau, mais qui prennent une disposition erronée.

Diagnostic

1. *Hamartome verruqueux simple*. Observé dès la naissance ou dans la première enfance (60 % des hamartomes). Pas de caractère génétique. Origine épidermique. Simple préjudice esthétique : reliefs papulo-verruqueux, rugueux, en plaques de petite taille unique ou multiples, le plus souvent en bandes linéaires continues suivant les lignes de Blaschko et s'interrompant nettement sur la ligne médiane ; peau de couleur normale ou gris-brun ou brun-orangé. Sur le cuir chevelu, l'aspect est lisse, pseudo-cicatriciel.

2. *Hamartome mixte ou organoïde*. Formes intriquées d'origine annexielle associant, hyperplasie épidermique, hyperplasie pileaire, hyperplasie sébacée ou sudorale apocrine.

3. *Hamartome sébacé de Jadassohn*. Siège au cuir chevelu ou à la face. À la naissance c'est une plaque alopecique ovalaire ou rosée légèrement surélevée de 2 à 3 cm. À la puberté, elle devient mamelonnée, verruqueuse, comédonnienne. À l'âge adulte, des tumeurs se développent, généralement bénignes, plus rarement (3 %) à type de carcinome basocellulaire justifiant leur exérèse chirurgicale radicale.

4. *Syndrome de l'hamartome épidermique*. Associe à un hamartome cutané pur ou mixte, des malformations squelettiques et viscérales et de cancers profonds (néphroblastome en particulier) : incite à réaliser au moins une radiographie du squelette et un fond d'œil devant tout hamartome épidermique, surtout s'il est linéaire ou systématisé.

ÉTATS CUTANÉS PRÉ-CANCÉREUX

1. De nombreux maladies cutanées prédisposent au développement de carcinomes épithéliaux, épidermoïdes dans l'immense majorité des cas : kératoses actiniques, cornes cutanées, radiodermes (radiations ionisantes), ulcérations et cicatrices chroniques de causes variées (ulcère de jambe, acné conglobata, cicatrice de brûlure, fistule d'ostéomyélite chronique, maladie de Verneuil), lupus érythémateux chronique, lupus tuberculeux, candidose buccale hyperkératosique, lichen plan buccal, lichen scléreux, infection chronique muqueuse aux papillomavirus oncogènes, génodermatoses telles que l'albinisme, le xero-

derma pigmentosum, l'épidermodysplasie verruciforme, l'ichtyose congénitale, certains hamartomes épidermiques, la dyskératose de Zinsser-Cole-Engman, le syndrome de Gorlin (épithéliomatose basocellulaire), de Muir et Torre, de Cowden.

2. L'immunodépression profonde rencontrée dans le SIDA et chez les greffés d'organes est aussi un facteur prédisposant au développement de lésions précancéreuses et cancéreuses.

3. Certains facteurs environnementaux favorisent l'émergence de carcinomes épithéliaux et peuvent avoir une origine professionnelle : exposition à l'arsenic (tableaux n° 20 du régime général, n° 10 du régime agricole), aux goudrons et aux hydrocarbures dérivés de la houille et du pétrole (tableaux n° 16bis du régime général, n° 35bis du régime agricole), aux radiations ionisantes (tableaux n° 6 du régime général, n° 20 du régime agricole), radiographies multiples, radiations infrarouges (latence très longue), aux rayons UVA et PUV (thérapie, UVB (risque étroitement lié au phototype cutané clair).

Biopsier toute lésion de nature incertaine ne guérissant pas, toute ulcération chronique sur brûlure ou radiodermite, tout ulcère qui devient bourgeonnant.

CARCINOMES IN SITU

I. MALADIE DE BOWEN

Carcinome épidermoïde intra-épithélial (in situ), n'ayant pas franchi la basale épidermique.

Diagnostic

Plaque érythémateuse, rose ou brune bien limitée, fixe, de la peau glabre et des muqueuses.

Traitement

Exérèse chirurgicale avec contrôle du caractère complet de l'exérèse.

II. MALADIE DE PAGET MAMMAIRE

Diagnostic

Placard eczématiforme à contours anormalement bien limités, fixe, non prurigineux du mamelon, qui s'étend progressivement à l'aréole en se couvrant de squames surmontant une zone suintante ou végétante. Dans la quasi-totalité des cas, il révèle un carcinome mammaire sous-jacent de type galactophorique.

Traitement

Celui du cancer sous-jacent.

III. MALADIE DE PAGET EXTRA-MAMMAIRE

Survient presque exclusivement chez les femmes après la ménopause et plutôt dans les 5^e et 7^e décennies. Elle doit être considérée comme un « adénocarcinome qui naît dans l'épiderme » (zones comportant des glandes apocrines).

Diagnostic

Lésions rougeâtres, eczématoïdes, parfois associées à une hyperkératose, surtout localisées à la vulve, dans la région péri-anale, parfois sur les organes génitaux masculins et dans les régions inguinales.

La recherche d'un adénocarcinome concomitant (mammaire, intestinal, région vulvo-périnéale) est impérative.

Traitement

Excision large des lésions ou radiothérapie.

CARCINOME BASO-CELLULAIRE

Anciennement appelé épithélioma basocellulaire. Le plus fréquent des carcinomes cutanés, de malignité locale, sans envahissement ganglionnaire ni métastases. Il est rare avant 40 ans. N'atteint pas les muqueuses. Plusieurs types cliniques, histologiques et pronostiques.

Diagnostic

1. Plan à bordure perlée où l'on reconnaît aisément la perle translucide télangiectasique, ferme, élémentaire formant un bourrelet autour d'un centre atropho-cicatriciel parfois ulcéré.

2. Nodulaire, blanc rosé, télangiectasique, souvent ulcéro-croûteux au centre, pseudo-kystique.

3. Superficiel, pagétoïde ou érythémateux qui ressemble à une maladie de Paget ou une plaque d'eczéma.

4. Tatoué du fait de la présence de pigment mélanique : risque de confusion avec un mélanome.

5. Sclérodermiforme, assez rare (2 à 3 % des cas), caractérisé par l'intensité de la sclérose dermique qui en fait toute la difficulté thérapeutique : les exérèses incomplètes pouvant passer inaperçues, les récurrences sont assez fréquentes.

6. Térébrant ou ulcus rodens, ulcérant d'emblée, de pronostic redoutable, le traitement étant souvent rendu difficile par l'étendue des lésions et les récurrences fréquentes. Les délabrements peuvent être considérables conduisant à la mort par hémorragie, infection et cachexie.

Traitement

1. Chirurgical aussi souvent que possible : exérèse complète de la lésion avec une marge de sécurité dont la taille est définie par les caractéristiques de la tumeur, la vérification histologique du caractère complet de l'exérèse sous peine de récurrence inévitable en cas de résidu tumoral même invisible macroscopiquement. L'examen extemporané est parfois très utile (variété sclérodermiforme). La réparation de la perte de substance peut se faire dans le même temps opératoire ou dans un second temps.

2. La cryochirurgie doit être réservée aux formes superficielles, la radiothérapie (curiethérapie, électronthérapie, contactthérapie) aux formes inopérables, les antimitotiques locaux (5 fluoro-uracile) aux formes superficielles et profuses.

CARCINOME SPINO-CELLULAIRE

Syn : carcinome épidermoïde. Prolifération de kératinocytes malins franchissant la membrane basale épidermique, ayant une différenciation cornée variable. Représente 20 à 30 % des cancers cutanés. La plupart sont peu agressifs et se développent sur des kératoses actiniques ou une maladie de Bowen. Le carcinome du scrotum fut le premier cancer professionnel décrit. Les ouvriers de la métallurgie sont les plus exposés actuellement. Recrudescence actuelle chez les hommes

traités par PUVathérapie. Facteurs de mauvais pronostic : taille de plus de 2 cm, profond de l'invasion, dédifférenciation histologique, neurotropisme, récurrence après traitement, immunosuppression, sites anatomiques tels que points de fusion embryonnaires, muqueuses, atteinte ganglionnaire.

Diagnostic

1. Forme ulcéro-végétante, la plus fréquente : saillante, volumineuse, infiltrante, enchâssée dans le derme, saignotante, pouvant simuler un kératoacanthome.

2. Forme bourgeonnante.

3. Carcinome verruqueux : malignité locale (carcinome cuniculatum au membre inférieur, papillomatose orale floride, tumeur de Buschke-Lowenstein aux organes génitaux ou dans la région péri-anales), mais pouvant devenir inextirpable, notamment au petit bassin. Métastases viscérales exceptionnelles.

4. Carcinome du scrotum : la richesse du réseau lymphatique et les communications lymphatiques droites et gauches expliquent la survenue rapide de métastases ganglionnaires.

5. Carcinomes péri-unguéaux : rôle oncogène important des papillomavirus dans cette localisation.

6. Carcinomes des muqueuses ou demi-muqueuses : lèvres, vulve, verge sont concernés ; ils surviennent le plus souvent sur une leucoplasie ou une érythroplasie chronique. Le pronostic est plus sombre que pour les autres formes du fait de la dissémination lymphatique rapide.

Explorations

Le diagnostic clinique doit toujours être confirmé histologiquement.

Traitement

Tous les carcinomes spinocellulaires doivent être considérés comme potentiellement agressifs et traités comme tels.

1. Tumeur primitive : exérèse chirurgicale avec marge de 5 mm au moins et contrôle du caractère complet de l'exérèse par examen extemporané. L'amputation est souvent nécessaire dans les tumeurs des extrémités. La reconstruction se fait souvent dans un 2^e temps opératoire. En cas de contre-indication chirurgicale (liée au terrain ou à la taille de la tumeur), on a recours à la radiothérapie : électrothérapie ou endocuriethérapie. Cette dernière constitue une très bonne alternative à la chirurgie lorsqu'elle risque d'être mutilante (gland, lèvre). L'irradiation et le curage ganglionnaires prophylactiques sont sujet de débat.

2. Métastases ganglionnaires : curage complet carcinologique, parfois bilatéral comme dans les cas de spinocellulaire de la vulve ou labiaux de mauvais pronostic, suivi d'une irradiation sur l'aire de curage.

3. Métastases viscérales : chimiothérapie à base de sels de platine, de bléomycine et de 5-fluoro-uracile, peu efficace.

4. La surveillance après traitement est indispensable à vie pour détecter des récurrences et la survenue d'un deuxième carcinome spinocellulaire (10 à 30 %).

MÉLANOME

Tumeur maligne développée aux dépens des mélanocytes. Le rôle de l'exposition solaire n'est plus discuté, la prédisposition familiale et les facteurs génétiques sont aussi importants. 20 % des mélanomes sont issus d'un nævus, alors que 80 % surviennent en peau saine. Les situations à risque de développer un mélanome sont un antécédent personnel ou familial de mélanome, le syndrome des nævus atypiques (pas d'indication à enlever tous les nævus car dégénèrent très rarement), les grands nævi congénitaux, nævus plantaire et unguéal, nævus muqueux (difficile à surveiller).

Évolue horizontalement dans une première phase (phase intra-épidermique, sans risque métastatique), puis dans le derme superficiel (phase micro-invasive), et dans une deuxième phase verticalement pénétrant profondément le derme. Le potentiel métastatique est alors important. *L'indice de Breslow* mesure l'épaisseur maximale de la tumeur, de la cellule tumorale la plus profonde à la cellule tumorale la plus superficielle dans le corps muqueux de Malpighi. C'est le facteur pronostique principal.

Le pronostic dépend du degré d'extension en profondeur dans la peau, de l'extension ganglionnaire et métastatique éventuelles. La survie à 5 ans est de 70 % si l'indice de Breslow est de plus de 1,5 mm, de 50 % si un ganglion est atteint sans effraction capsulaire, de 15 % si quatre ganglions sont atteints avec effraction capsulaire, de 6 mois s'il existe des métastases viscérales. La prévention est pour l'instant la mesure la plus efficace pour diminuer la mortalité liée à cette maladie (notamment limitation de l'exposition solaire).

Diagnostic

1. Forme superficielle (70 % des mélanomes) : tache pigmentée, polychrome, à bords irréguliers, asymétrique, s'étalant en superficie pendant plusieurs années avant d'avoir une phase de croissance verticale sous forme d'une zone nodulaire épaisse.

2. Forme nodulaire (20 % des mélanomes), parfois d'emblée : nodule noir ou achromique qui peut être confondu avec un botriomycome.

3. Mélanome de Dubreuilh : mélanome in situ authentique (et non un état pré-mélanomateux) des sujets de plus de 60 ans, localisé sur le visage (nez, joues, front) ou les oreilles. Il s'étale pendant de longues années avant d'entamer sa croissance verticale sous forme d'une zone palpable plus noire et plus épaisse. Le diamètre de ces tumeurs sur le visage est souvent important (2 à 8-10 cm) justifiant le recours à des techniques de chirurgie plastique.

4. Mélanome acrolentigineux : se développe électivement sur les peaux noires, survenant sur les extrémités (mélanome unguéal) et les muqueuses (oculaires, vulvaire, balanique, anale). C'est une macule pigmentée souvent grisâtre, à contours et à limites très mal définis, qui s'étale rapidement avant d'entamer une croissance en profondeur. La gravité de cette forme tient à son diagnostic souvent tardif et à une exérèse chirurgicale initiale insuffisante.

5. Les métastases, parfois révélatrices, sont principalement pulmonaires, hépatiques, cérébrales, osseuses, mais tous les organes peuvent être atteints (pancréas, surrénales, ovaires, vessie, thyroïde, péritoine, intestin).

Toute lésion pigmentée ou achromique suspecte doit être enlevée pour examen histologique complet.

Traitement

1. Exérèse chirurgicale précoce. Les marges de sécurité (distance entre la tumeur et la limite de résection) prévenant les récides locales sont basées sur l'épaisseur en millimètres de la tumeur : 0,5 cm pour un mélanome in situ, 1 cm pour une tumeur ≥ 1 mm, 2 cm si la tumeur est comprise entre 1 et 2 mm, 3 cm pour un mélanome de plus de 2 mm d'épaisseur. Il n'y a pas d'indication à un curage ganglionnaire prophylactique.

2. Au stade d'envahissement ganglionnaire, réaliser un évidement ganglionnaire radical et carcinologique. La radiothérapie complémentaire n'a pas d'indication en l'absence d'étude ayant démontré l'allongement de la survie globale.

3. Au stade de récides locales ou locorégionales ganglionnaires, la chirurgie doit être choisie chaque fois qu'elle est possible et jusqu'à ce qu'elle devienne irréalisable ou manifestement inefficace.

4. Au stade de métastases viscérales ou cutanéoganglionnaires inopérables, les chimiothérapies les plus efficaces (dacarbazine, fotémustine, sels de platine, alcaloïdes de la pervenche) donnent au maximum 30 % de réponse et moins de 3 % de rémissions complètes. En présence de métastase viscérale unique, cérébrale, hépatique ou pulmonaire par exemple, tout doit être tenté pour en faire l'exérèse chirurgicale précoce, seul espoir de rémission complète.

5. Autres traitements :

a) interférons alpha : en traitement adjuvant pour les mélanomes de mauvais pronostic, mais n'ont pas démontré d'allongement de la survie globale, tout au plus un allongement modéré de la survie sans récide ;

b) radiothérapie : utilisée à titre palliatif pour les tumeurs douloureuses, monstrueuses ou menaçantes ;

c) chimiothérapie de type membre perfusé isolé : elle est utile et efficace sur les métastases cutanées en transit dans les maladies locorégionales, mais n'allonge pas la survie globale ;

d) immunothérapie : ne se pratique que dans le cadre de protocoles de recherche clinique et fondamentale dans les centres habilités ; elle est source d'espoirs.

6. Surveillance trimestrielle ou semestrielle au début (selon l'épaisseur et l'atteinte ganglionnaire), puis annuelle à vie. La surveillance est clinique pour les tumeurs primitives, elle peut s'aider d'une radiographie pulmonaire et d'une échographie abdomino-pelvienne après curage ganglionnaire ; elle doit être familiale en cas de prédisposition génétique suspectée ou confirmée :

a) le risque de récide locale ou régionale est maximal dans les 3 premières années ;

b) elle permet de dépister un deuxième mélanome à un stade précoce, ainsi que d'autres tumeurs UV-induites.

DIAGNOSTIC DES NEZ ROUGES

I. ROUGEUR ISOLÉE

1. *Érythrose faciale*. Érythème paroxystique postprandial ou émotionnel, qui peut devenir permanent (couperose). Traitement : locale-

ment pulvérisations d'eau minérale ; électrocoagulation, photothérapie au laser KTP. Éviter la corticothérapie locale.

2. *Lucites*.

3. *Engelures*. Lésions érythémato-violacées bien limitées, s'effaçant à la vitropression, s'accompagnant de prurit, de peau froide, devenant douloureuses à la chaleur. Les engelures, avant d'être considérées comme idiopathiques, doivent faire rechercher une cryoglobuline, une maladie des agglutinines froides, un lupus érythémateux. Traitement : éviter le froid humide ; les dérivés nitrés en application externe améliorent les lésions. Dans les cas sévères et récurrents : nifédipine 20 mg trois fois par jour.

II. ROUGEUR ACCOMPAGNÉE DE PUSTULES

1. *Acné rosacée*. Éléments papulo-pustuleux sur fond d'érythrose permanente, avec couperose. Complications : kératite rosacée, rhinophyma (nez monstrueux, bourgeonnant, avec pores dilatés). Traitement : localement, celui de l'érythrose simple et métronidazole ; par voie générale, antibiothérapie (doxycycline, 100 mg/j durant 2 à 3 mois, puis 50 mg/j pendant plusieurs mois) ou métronidazole 500 mg/j pendant 1 mois puis 250 mg/j 1 mois (mais effets secondaires).

2. *Toxidermies rosacéiformes*. Iodides ; bromides ; acné à la vitamine B₁₂ injectable, qui a souvent un aspect pustuleux.

III. ROUGEUR ACCOMPAGNÉE DE DESQUAMATION ET D'ATROPHIE

Lupus érythémateux chronique. Érythème un peu infiltré et sensible à la pression ; hyperkératose ponctuée : squames kératosiques blanc grisâtre, adhérentes à l'épiderme au niveau des orifices folliculaires où elles s'enfoncent en crampons ; atrophie cutanée cicatricielle progressive et sans ulcérations ; éléments pigmentés. Parfois absence de squame et d'atrophie (formes congestives pures) (voir p. 1035). Traitement général : antipaludéens de synthèse pendant des mois. En cas d'échec, changer d'antipaludéen (chloroquine à la place de l'hydroxychloroquine) ou utiliser la thalidomide. Traitement local : dermocorticoïdes avec ou sans occlusion ; cryothérapie, électrocoagulation, de formes résiduelles ou rebelles ; éviter l'exposition au soleil (poussées). Photoprotection par écrans solaires totaux.

IV. ROUGEUR AVEC TUBERCULES À LA VITRO-PRESSION

1. *Lupus tuberculeux*. Aspect clinique souvent voisin du lupus érythémateux chronique : placard rouge bien limité, avec squames, mais sans crampons, et atrophie possible dans les formes anciennes. Reconnu par l'examen au verre de montre par les zones jaune brunâtre situées en périphérie de la lésion ; présence de grains minuscules translucides, de couleur sucre d'orge. Complications : mutilations, dégénérescence. Traitement : antituberculeux majeurs associés pendant 12 à 18 mois.

2. *Lupus pernio (sarcoïdose)*. Points jaunâtres, durs, peu translucides à la vitropression. Diagnostic par biopsie (voir p. 1019).

3. *Syphilides tuberculeuses*. Placard infiltré du nez.

4. *Lèpre lépromateuse*. Nodules rouge saumon ou cuivre, assez mous, parfois ulcérés, sans grains jaunâtres à la vitropression. Infiltration diffuse du visage (faciès léonin), hypoesthésie (voir p. 807).

KÉRATODERMIES PALMO-PLANTAIRES

I. KÉRATODERMIES PALMO-PLANTAIRES ACQUISES

1. L'activité manuelle (éventuellement professionnelle) peut être responsable de callosités, d'eczémas kératosiques véritables.

2. Penser au psoriasis palmo-plantaire.

3. Penser aussi à une dermatophytie (deux pieds, une main).

4. Toujours évoquer la syphilis, responsable soit de papules cornées dans les sillons des mains (syphilis secondaire), soit des placards infiltrés rouge cuivré et circinés (syphilis tertiaire).

5. Les lésions verruqueuses multiples des paumes et des plantes, récidivantes, peuvent correspondre à des verrues virales.

6. Elles peuvent aussi traduire une kératodermie palmo-plantaire ponctuée acquise (paranéoplasique, arsenicale, psoriasique, lichen, syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, pityriasis rubra pilaris) ou congénitale.

7. Dans l'acrokératose paranéoplasique de Bazex et Dupré, la kératodermie palmo-plantaire diffuse s'accompagne d'une hyperkératose du nez et des oreilles. Elle précède, accompagne ou suit un cancer pulmonaire, du cavum, ou digestif.

II. KÉRATODERMIES PALMO-PLANTAIRES CONGÉNITALES

1. Kératodermies type Thost-Unna : transmission dominante, strictement palmo-plantaires.

2. Maladie de Méléda : récessive, débordant sur les parties voisines des poignets et des chevilles.

3. D'autres kératodermies palmo-plantaires héréditaires sont classées selon le type de transmission (dominant ou récessif), le type clinique (forme focale ou diffuse), l'existence de manifestations extra-dermatologiques, les signes histologiques et maintenant le gène responsable.

III. DURILLON, VERRUE PLANTAIRE

Dans les épaissements cutanés localisés de la plante des pieds, distinguer :

1. *Durillon*. Indolore ou peu sensible à la pression. Épaississement uniforme, mal limité, se prolongeant peu à peu avec la peau normale. Persistance des plis normaux du tégument à son niveau. Traitement : pommades salicylées à 10-15 %, enlever l'hyperkératose, vérifier les chaussures.

2. *Verrue plantaire*. Très douloureuse à la pression. Épaississement arrondi très bien limité par une margelle. Interruption des dermatoglyphes à son niveau. Traitement : curetage sous anesthésie locale, mise à plat de la loge aux ciseaux, électrocoagulation. La destruction par laser CO₂ est efficace, elle laisse peu de troubles trophiques rési-

duels. La cryothérapie est souvent suffisante. Aucune méthode n'évite les récurrences : une surveillance de 6 mois permet de traiter les lésions dès leur apparition.

DIAGNOSTIC DES ALOPÉCIES

I. ALOPÉCIES GÉNÉRALISÉES

1. *Alopécies diffuses*. Chercher dans les 3 mois précédant la chute :

a) une cause infectieuse, grippe, hépatite virale, syphilis secondaire (alopécie temporaire en clairière) ;

b) une cause médicamenteuse, anticoagulants, antimitotiques, voire contraceptifs ;

c) une cause hormonale (une dysthyroïdie en particulier), une anémie, une altération de l'état général, des troubles neuropsychiques.

2. *Alopécies séborrhéiques*. Très fréquentes. Traitement : freiner la séborrhée, greffes du cuir chevelu dans certains cas. Les dérivés locaux du minoxidil en solution à 2 % ou 5 % chez l'homme permettent de déclencher une repousse de bonne qualité esthétique dans 30 % des alopécies séborrhéiques. Chez l'homme, le finastéride peut être également utilisé (1 mg/j par voie orale).

3. *Pelades décalvantes totales*. Traitement difficile : corticothérapie générale à débiter à 30 mg/j, jusqu'à repousse, puis baisse très lente. L'association au méthotrexate donne des résultats intéressants ; sédatifs, psychothérapie. La cryothérapie et les vasodilatateurs locaux peuvent être utiles.

4. *Dystrophies du cheveu* : monilethrix, trichorrhexie noueuse avec fractures pilaires, trichorrhexie invaginata.

II. ALOPÉCIES LOCALISÉES

Toute alopécie localisée dont la cause n'est pas évidente et qui associe des cheveux cassés et des squames du cuir chevelu justifie un examen mycologique.

1. *Pelade*. Le cuir chevelu dénudé est normal, non cicatriciel. Chercher un terrain neurotonique, une maladie auto-immune (vitiligo, thyroïdite). Traitement général : repos, sédatifs, vasodilatateurs, vitamine A. Localement, massage avec corticoïdes locaux. Infiltration de corticoïdes en solution (sauf dans plaques temporales), méthotrexate seul ou mieux en association avec une corticothérapie générale.

2. *Trichotillomanie*. Les cheveux sont cassés à des longueurs variables et le cuir chevelu est normal.

3. *Pseudo-pelade*. Le cuir chevelu est aminci et scléreux. Chercher un lichen plan, un lupus érythémateux chronique, une sclérodermie localisée. Traitement général : antipaludéens de synthèse, vasodilatateurs, vitamine A ; traitement local : greffes de cuir chevelu et dermocorticoïdes.

4. Lorsque le cuir chevelu est croûteux et squameux, évoquer :

- a) une teigne, surtout chez l'enfant (voir Dermatophyties, ci-dessous) ;
- b) une fausse teigne amiantacée : parakératose localisée au cuir chevelu, cheveux traversant les squames et y adhérant ;
- c) un pityriasis simple (pellicules) ;
- d) le psoriasis du cuir chevelu n'entraîne pratiquement pas d'alopécie.

DERMATOPHYTIES

Dermatoses dues à des champignons microscopiques kératinophiles, appartenant à trois genres (*Epidermophyton*, *Microsporon*, *Trichophyton*). Absents de la flore commensale de la peau, les dermatophytes sont toujours pathogènes et respectent toujours les muqueuses. Leur transmission peut être interhumaine (*Trichophyton rubrum*, *T. interdigitale*), se faire à partir d'un animal infecté (*Microsporon canis*) ou à partir du sol. Responsables de manifestations cutanées et de teignes. Parfois professionnelles.

Diagnostic

1. Intertrigo (atteinte des plis) entre les orteils (3^e et 4^e espaces), au pli de l'aîne (eczéma marginé de Hébra) : placards érythémato-brunâtres d'extension centrifuge, à contours géographiques, vésiculo-squameux, s'étendant sur la face interne des cuisses.

2. Lésions en peau glabre (herpès circiné trichophytique) : lésion arrondie, très bien limitée par une couronne vésiculo-squameuse, avec guérison centrale. Des lésions particulièrement profuses et/ou atypiques sont favorisées par l'application de dermocorticoïdes ou un terrain immunodéprimé.

3. Onychomycoses attaquant le bord libre des ongles, sans péri-onyx, mais pouvant être étendues jusqu'à la matrice.

4. Kératodermies palmo-plantaires.

5. Teignes du cuir chevelu, revêtant trois aspects :

a) teigne tondante : plages alopéciques très bien limitées tantôt petites (teignes trichophytiques) tantôt larges (teignes microsporiques), contagieuses et se répandant par petites épidémies scolaires ou familiales dans le cas des espèces anthropophiles ;

b) teigne favique ou favus : exceptionnelle et toujours d'importation (*Trichophyton schonleini*), caractérisée par le godet favique, petite dépression cupuliforme remplie de croûtes molles, jaunâtres, sur un cuir chevelu inflammatoire, aboutissant à une alopecie définitive ;

c) teigne inflammatoire et suppurée (kerions de Celse) liée à des dermatophytes d'origine animale ou tellurique : placards bien limités, inflammatoires avec alopecie, douloureux avec adénopathies satellites parfois accompagnés de fièvre.

6. Barbe (sycosis trichophytique) : placard inflammatoire surmonté de pustules folliculaires et de croûtes jaunâtres.

Examens complémentaires

Prélèvement mycologique indispensable. Il est réalisé à partir de la bordure vésiculeuse des lésions, ou des squames recueillies sous les ongles, ou sur le cuir chevelu. L'examen direct affirme le rôle d'un champignon par la mise en évidence des spores et des filaments. L'iden-

tification des dermatophytes par culture sur milieu de Sabouraud sera toujours demandée devant une teigne de contamination interhumaine pouvant imposer l'éviction scolaire (voir p. 744). La culture peut être lente (garder 6 semaines les boîtes ensemencées à la température du laboratoire). Met en évidence des trichophyties, dont le *Trichophyton rubrum* est l'un des plus rebelles et fréquents, des épidermophyties (*Epidermophyton floccosum*) ou des microspories (*Microsporon canis*).

Traitement

1. Localement : topiques antifongiques anti-dermatophytiques type imidazolés, cyclopyroxolamine, terbinafine. Meulage des ongles, voire rasage du cuir chevelu parfois nécessaire. Pour les ongles, la cyclopyroxolamine et l'amorolfine ont une bonne pénétration unguéale.

2. Traitement général est indispensable dans les situations suivantes : les teignes, les kératodermies palmo-plantaires et l'onychomycose avec atteinte matricielle. Il est utile dans les dermatophytoses étendues.

CANDIDOSES CUTANÉES

Dues en général à *Candida albicans*, champignons saprophytes exclusifs des muqueuses (respiratoire, vaginale et digestive) qui se développent sous l'influence de facteurs favorisants : humidité macération, pH acide, immunodépression (congénitale ou acquise), diabète, grossesse, médicaments antibiotiques généraux, oestroprogestatifs, corticoïdes.

Diagnostic

Les candidoses touchent :

1. Les grands plis, aisselles et aines, sillons sous-mammaires : plaques érythémateux, symétriques par rapport au fond du pli, avec collerette desquamative ou pustuleuse ; les petits plis, espaces interdigitaux, palmaires (3^e) et plantaires : intertrigo particulier par son caractère symétrique.

2. Les ongles : péri-onyxis inflammatoire, avec ongles verts à leur base et sur leurs bords latéraux.

3. Les muqueuses buccales (voir Candidose buccale, p. 1524), génitales (voir Candidose génitale, p. 1331).

4. Les follicules pileux : toute folliculite résistante à un traitement anti-staphylococcique doit faire évoquer le diagnostic de folliculite candidosique (prélèvement mycologique).

Explorations

Prélèvement mycologique : simple, peu onéreux, toujours nécessaire en cas de teigne et d'atteinte unguéale. L'examen direct met en évidence des filaments ou des spores. L'identification par culture sur milieu de Sabouraud permet d'identifier soit un candida (8 jours) soit un dermatophyte (3 à 4 semaines de culture).

Traitement

1. Chercher les facteurs favorisants et, dans la mesure du possible, les éradiquer.

2. Traitement antifongique anti-candidosique :

a) local (imidazolés, cyclopyroxolamine, terbinafine) pendant 3 à 4 semaines associé, selon le siège, à un traitement muqueux (bouche, tube digestif, vagin). Le choix de la molécule dépend du type de champignon, et celui de la formulation galénique du siège de l'atteinte. Ainsi, dans les plis, éviter les pommades qui macèrent, préférer les laits, la poudre voire la crème. Pour les ongles, utiliser un vernis. Pour la muqueuse buccale, choisir une suspension (en bains de bouche) ou des comprimés qui se délitent (comprimés gynécologiques de nystatine) ; ne pas oublier de traiter la prothèse dentaire qui doit être bien adaptée. En cas d'anite, décontaminer tout le tube digestif. Pour les ongles, un traitement local associé à la suppression des facteurs locaux prédisposants (lavage excessif à l'eau des mains) est le plus souvent suffisant ;

b) un traitement général systémique associé (triazolés) peut être utile dans les onychomycoses résistantes aux traitements classiques et dans les vulvo-vaginites récidivantes.

LYMPHOMES CUTANÉS PRIMITIFS

Ils s'opposent aux localisations secondaires des leucémies et/ou lymphomes ganglionnaires (au cours des leucémies aiguës, voir p. 707). Par définition, aucune atteinte systémique n'est décelée (pas d'atteinte ganglionnaire superficielle ou profonde, pas d'atteinte hématologique). Il convient de distinguer :

1. Les lymphomes de malignité faible (bas grade) :

a) de type T : mycosis fongoïde et syndromes apparentés, lymphomes à grandes cellules (CD30+), papulomatose lymphomatoïde ;

b) de type B, centro-folliculaires ou de la zone marginale.

2. Les lymphomes à potentiel évolutif fort :

a) de type T : syndrome de Sézary et lymphomes CD30- ;

b) de type B à grandes cellules type membres inférieurs ou intra-vasculaires.

Les lésions cutanées de ces lymphomes sont peu spécifiques : plaques érythémato-squameuses plus ou moins infiltrées, papules, nodules, tumeurs plus ou moins ulcérées, érythrodermie. Seule la confrontation anatomoclinique aidée par des techniques d'immuno-histochimie (marqueurs lymphocytaires) et recherche de clonalité amène à un diagnostic de certitude, conduisant à une prise en charge adaptée.

LYMPHOMES CUTANÉS PRIMITIFS T

Les plus fréquents (trois quart des lymphomes cutanés), ils comprennent :

1. Des formes avec envahissement de l'épiderme (lymphomes épidermotropes) dont le mycosis fongoïde, le plus fréquent, et le syndrome de Sézary. La distinction entre mycosis fongoïde et maladie de Sézary a longtemps prévalu, mais les données actuelles de l'analyse des cellules pathologiques permet de regrouper ces deux affections sous le terme de lymphomes cutanés de type T « périphériques ».

2. Les autres lymphomes T sont non épidermotropes : l'expression de l'antigène CD30 définit un sous-groupe de pronostic plus favorable (survie à 5 ans : 90 %).

3. Les lymphomes cutanés T pléomorphes à petites et moyennes sont extrêmement rares.

I. MYCOSIS FONGOÏDE

Pronostic favorable des formes débutantes en plaques (< 10 % du corps : survie comparable à une population du même âge ; > 10 % du corps : survie médiane de plus de 12 ans avec survie à 5 ans de 90 %). Mauvais pronostic si présence de tumeurs ou d'une érythrodermie ou d'une atteinte ganglionnaire franche (médiane de survie de 5 ans). L'envahissement viscéral est péjoratif (médiane de survie de moins de 3 ans).

Diagnostic

Basé sur :

1. Le prurit, parfois isolé au début.
2. Trois aspects successifs ou non :
 - a) érythèmes prémycosiques, lésions érythémateuses d'aspect très variable au début (psoriasiforme, parakératosique, eczématiforme, pagétoïde) ;
 - b) plaques progressivement infiltrées, circonscrites ;
 - c) nodules tumoraux enchâssés puis saillants.
3. Érythrodermie généralisée, d'emblée ou succédant aux lésions précédentes (voir maladie de Sézary ci-dessous).
4. La maladie longtemps isolée à l'atteinte de la peau peut se propager cliniquement et histologiquement aux ganglions, aux viscères et tardivement à la moelle osseuse.

Explorations

1. Biopsie cutanée : infiltrat dermique superficiel, en bandes, avec des puits de propagation épidermotrope (thèques ou faux abcès de Pautrier). Composition cellulaire relativement polymorphe au début, puis monomorphe et s'enrichissant en cellules plus volumineuses et tumorales.
2. Immunophénotype des cellules : lymphocytes T, exprimant généralement CD4, avec parfois perte d'un des marqueurs T.
3. Le typage des chaînes du récepteur T par PCR permet de détecter un clone T majoritaire (voir Clonalité des cellules T, p. 1588).

Traitement

1. Les traitements locaux sont généralement efficaces sur des lésions superficielles, peu ou pas infiltrées :
 - a) les dermocorticoïde puissants type clobétasol ;
 - b) la méchloréthamine en badigeons (un flacon dilué dans 50 ml d'eau, applications au pinceau sur tout le corps, 2 à 3 fois par semaine) en association, le lendemain avec du clobétasol a une efficacité rapide sur le prurit, plus lente sur les lésions cutanées. La carmustine peut aussi être utilisée localement ;
 - c) la PUVAthérapie (voir p. 304), éventuellement précédée et en association avec l'acitrétine, et la photothérapie par UVB à spectre étroit (TL01) ne sont efficaces que sur des lésions superficielles et peu ou pas infiltrées ;
 - d) l'électronthérapie peut être spectaculaire sur des lésions uniques ou étendues ; elle nécessite des centres expérimentés pour les lymphomes cutanés afin de minorer les effets secondaires ;
 - e) la radiothérapie conventionnelle est utilisée dans les formes tumorales.
2. Les traitements généraux : méthotrexate à faible dose, interféron alpha, bexarotène sont indiqués dans les formes avancées ou résistantes aux traitements précédents. D'autres molécules telles le DAB/IL-2, la doxorubicine liposomale sont aussi utilisés ; plusieurs traitements biologiques sont à l'étude. La polychimiothérapie n'est prescrite qu'en cas d'échec des traitements précédents.

II. MALADIE DE SÉZARY

Forme érythrodermique et leucémique des lymphomes cutanés T épidermotropes. Les cellules malignes et l'aspect histologique sont identiques à celles du mycosis fongoïde. Pronostic : 50 % de survie à 5 ans.

Diagnostic

Érythrodermie généralisée, particulière par l'intensité du prurit, le caractère infiltré, avec ectropion, alopecie, onychodystrophie et kératodermie palmo-plantaire.

Explorations

1. Présence d'au moins 1 000 cellules de Sézary (aspect cérébriforme du noyau) par mm^3 et/ou rapport $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ supérieur à 10 et/ou expression aberrante ou perte d'un marqueur pan T et/ou détection d'un clone T majoritaires par PCR et/ou anomalies cytogénétiques.

2. Aspect anatomopathologique souvent non spécifique, nécessitant des biopsies multiples pour retrouver un infiltrat similaire à celui du mycosis fongoïde.

Traitement

Mal codifié : la photochimiothérapie extracorporelle en première ligne est préférable associée ou non à l'interféron alpha ; méthotrexate en monothérapie voire corticothérapie générale associée au chloramphène et autres traitements biologiques en cours d'évaluation.

III. PAPULOSE LYMPHOMATOÏDE

Dans 10 à 20 % des cas, elle précède, est associée ou suit un autre lymphome cutané ou ganglionnaire (maladie de Hodgkin).

Diagnostic

L'éruption est faite d'éléments papuleux et/ou nodulaires, polymorphes, souvent purpuriques et nécrotiques guérissant spontanément laissant souvent des cicatrices séquellaires.

Explorations

L'histologie peut en imposer pour lymphome T CD30^+ , d'autant qu'il existe un continuum entre la papulose lymphomatoïde et le véritable lymphome cutané T CD30^+ .

Traitement

Pas de traitement curatif (abstention ou traitements locaux ou méthotrexate à faible dose).

IV. LYMPHOMES CUTANÉS T CD30^+

Survie à 5 ans : 90 %.

Diagnostic

Nodules ou tumeurs, uniques ou regroupés sur un membre pouvant évoluer vers la nécrose et la régression spontanée complète ou partielle.

Explorations

Les cellules tumorales dermiques sont à plus de 75 % CD30^+ .

Traitement

L'abstention thérapeutique se justifie ; si nécessaire : interféron, méthotrexate en monothérapie voire corticothérapie générale associée au chloraminophène.

V. LYMPHOMES CUTANÉS T CD30-

Survie à 5 ans : 15 %.

Diagnostic

Nodules ou tumeurs sur peau saine ou plaques infiltrées mais sans prurit le plus souvent avec généralisation rapide. Ne doit pas être confondu avec la transformation d'un mycosis fongioïde.

Traitement

Polychimiothérapie.

LYMPHOMES CUTANÉS PRIMITIFS B

Représentent 1/4 des lymphomes cutanés primitifs.

Diagnostic et traitement

1. Les lymphomes cutanés B indolents sont les plus fréquents (80 %). Ils sont de type centro-folliculaire (2/3) ou de la zone marginale (1/3). Dans leur forme localisée, l'abstention thérapeutique, l'exérèse chirurgicale ou la radiothérapie est proposée. Dans les formes disséminées, un traitement systémique par interféron, rituximab, voire chlorambucil ou même une polychimiothérapie sont discutés.

2. Les lymphomes cutanés B agressifs sont très rares : les lymphomes à grandes cellules, type membre inférieur, sont traités par une polychimiothérapie adaptée à l'âge de préférence associée à du rituximab, voire de la radiothérapie ; les lymphomes à grandes cellules intravasculaires imposent une polychimiothérapie.

SYPHILIS

Maladie vénérienne contagieuse due à *Treponema pallidum*. Déclaration obligatoire pouvant, en cas de refus du traitement, faire imposer une hospitalisation d'office. Évolution en quatre périodes après le contage :

1. Incubation silencieuse de 20 à 25 jours (phase de septicémie tréponémique précoce).

2. Période primaire (chancre syphilitique du 25^e au 40^e-50^e jour).

3. Période secondaire, divisée elle-même en une phase secondaire précoce (roséole) jusqu'au 3^e-4^e mois et une phase secondaire tardive jusqu'à la 2^e ou 3^e année.

4. Période tertiaire.

L'hérédosyphilis n'existe pas : la syphilis du nouveau-né est une syphilis acquise pendant la vie intra-utérine.

Diagnostic

Basé sur :

1. À la *période primaire*, le chancre primaire apparaît trois semaines après le contage : érosion propre, caractérisée par ses bords réguliers, avec infiltration sous-jacente et son indolence ; il est accompagné d'une adénopathie satellite unilatérale. Les aspects cliniques sont nombreux et variés.

2. À la *période secondaire précoce*, la roséole apparaît en moyenne 45 jours après le début du chancre : taches rouges cuivrées, de 5 à 15 mm, jamais squameuses, jamais prurigineuses, peu visibles, imposant parfois l'examen en lumière de Wood. La roséole persiste 1 à 2 mois et disparaît sans laisser de trace. Non traitée, elle ferait progressivement place à des papules cuivrées, moins nombreuses appelées syphilides. La sérologie est toujours positive.

3. À la *période secondaire tardive* :

a) syphilides papuleuses. Siège électif sur les régions palmo-plantaire et le visage. Aspect polymorphe possible : éléments papuleux simples rouge-cuivré, papulo-squameux psoriasiformes, papulo-croûteux, papulo-érosifs, papulo-végétants. D'autant plus infiltrées et polymorphes que plus tardives ;

b) plaques muqueuses (langue et région génitale) très contagieuses ; alopecie en clairière ; contexte général : asthénie, céphalées, douleurs osseuses, fébricule, polyadénopathies, parfois syndrome néphrotique.

4. À la *période tertiaire* : gommès à tendance ulcéralive, syphilides tuberculoïdes infiltrées, manifestations viscérales (voir Syphilis nerveuse, Tabès, Paralysie générale, Rétinite, Insuffisance aortique).

5. Dans la syphilis congénitale : syphilides maculeuses papuleuses ou fissuraires, coryza séropurulent, altérations hépato-rénales et osseuses.

6. Le SIDA a modifié l'expression de la syphilis dans sa chronologie et dans sa symptomatologie (formes précoces, diffuses et nécrotiques).

7. Enquête clinique et sérologique indispensable chez les partenaires sexuels : recherche des sujets contaminateurs et contaminés.

Explorations

La certitude formelle du diagnostic est indispensable avant de débiter tout traitement. Elle repose sur :

1. La découverte du tréponème par examen à l'ultramicroscope sur fond noir, corps spiralé se déplaçant rapidement. Se recherche à partir de la sérosité du chancre, du liquide de ponction ganglionnaire, des plaques muqueuses, voire du cuir chevelu, dans la syphilis secondaire.

2. Les réactions sérologiques (voir Sérodiagnostic de la syphilis, p. 1558) :

a) Le FTA-Abs est positif 8 jours après le chancre. Le FTA-IgM permet d'affirmer le caractère récent de l'infection syphilitique. Le FTA-Abs et le TPHA sont spécifiques des tréponématoses et en l'absence de traitement précoce, leur positivité est définitive.

b) La réaction du VDRL est toujours utilisée comme test de dépistage, mais sa positivité est tardive entre le 30^e et le 40^e jour après l'inoculation.

c) La réaction de déviation du complément (Bordet-Wassermann) n'est plus utilisée. La réaction d'immobilisation du tréponème (Nelson) reste une réaction sérologique de référence qui est peu utilisée en pratique clinique.

Il ne faut pas oublier que ces réactions sérologiques sont communes aux autres tréponématoses (pian, bejel, pinta) qu'elles ne permettent pas de différencier.

d) L'examen du LCR en période secondaire et tertiaire montre souvent une méningite biologique : hyperlymphocytose, hyperalbuminorachie, positivité (souvent dissociée) des réactions sérologiques.

Traitement

Repose sur la pénicilline retard, qui seule peut assurer un taux sanguin tréponémicide suffisant pendant le nycthémère (0,3 U/ml).

1. Syphilis primaire : benzathine benzylpénicilline, injection IM de 2,4 millions d'unités. Surveillance sérologique simple ultérieure.

2. Syphilis secondaire : benzathine benzylpénicilline, injection IM de 2,4 millions d'unités hebdomadaires trois semaines de suite. Contrôle sérologique régulier indispensable.

3. Syphilis sérologique : traitement identique à celui de la syphilis primaire.

4. Syphilis tertiaire : benzathine benzylpénicilline, injection IM de 2,4 millions d'unités hebdomadaires trois semaines de suite. Contrôle sérologique régulier indispensable. L'atteinte neurologique, attestée par une élévation de la sérologie dans le LCR nécessite des traitements prolongés (20 jours) avec des doses élevées de pénicilline intraveineuse (20 millions U/j).

5. Syphilis congénitale : pénicilline G à la dose de 50 000 U/kg/jour en deux injections IM ou IV pendant plus de 10 jours. Surveillance sérologique (VDRL).

En cas d'allergie à la pénicilline, le malade peut être traité selon les mêmes schémas par les tétracyclines injectables.

Tsunami

Maladies des os et des articulations

par Ph. Vinceneux

GRANDS SYNDROMES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES

Tableau 176. — Causes des grands syndromes et maladies ostéo-articulaires.

Causes des syndromes polyarticulaires d'évolution prolongée	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Polyarthrite rhumatoïde. 2. Rhumatisme psoriasique. 3. Spondylarthrite ankylosante avec arthrites périphériques. 4. Arthrites juvéniles idiopathiques. 5. Lupus érythémateux systémique, syndrome de Sharp, sclérodermie systémique, dermatopolymyosite, périartérite noueuse, syndrome de Sjögren, cryoglobulinémie, maladie de Still, polychondrite, maladie de Wegener, syndrome de Cogan. 6. Sarcoïdose. 7. Maladie de Behçet. 8. Pseudo-polyarthrite rhizomélisque. 9. Hépatite chronique active, cirrhose biliaire primitive. 10. Rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, maladie de Whipple, court-circuit intestinal. 	<ol style="list-style-type: none"> 11. Endocardite d'Osler. 12. Rhumatisme streptococcique subaigu de l'adulte. 13. Maladie de Lyme. 14. Acné conglobata. 15. SAPHO. 16. Agammaglobulinémie. 17. Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique. 18. Syndrome carcinoïde. 19. Maladie de Weber-Christian. 20. Réticulo-histiocytose multicentrique. 21. Polyarthrose. 22. Chondrocalcinose articulaire. 23. Goutte polyarticulaire. 24. Rhumatisme à hydroxyapatite. 25. Hémochromatose, hyperparathyroïdie, ochronose.
Causes de déminéralisations osseuses diffuses	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ostéoporose, primitive ou secondaire. 2. Ostéomalacie. 3. Myélome. 	<ol style="list-style-type: none"> 4. Hyperparathyroïdie. 5. Ostéodystrophie rénale. 6. Ostéogénèse imparfaite.
Causes de lésions multiples, lytiques, condensantes ou mixtes	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Cancer secondaire des os. 2. Myélome. 3. Lymphomes non hodgkiniens, splénomégalie myéloïde, hémoglobinopathie. 4. Hyperparathyroïdie. 5. Ostéodystrophie rénale. 6. Sarcoïdose. 	<ol style="list-style-type: none"> 7. Histiocytose X. 8. Maladies de Gaucher, de Niemann-Pick. 9. Mastocytose. 10. Dysplasie fibreuse. 11. hondromatose osseuse. 12. SAPHO.

OSTÉOMYÉLITE AIGÜE

Syn : ostéite aiguë, abcès sous périosté. Agent pathogène : staphylocoque doré le plus souvent. Terrain : surtout enfant et adolescent. Localisation principale : extrémité inférieure du fémur.

Diagnostic

Fondé sur :

1. Le syndrome infectieux majeur.
2. La douleur vive, spontanée et provoquée à la palpation circonscrite de la région métaphysaire.
3. Plus tardivement une tuméfaction traduisant l'apparition d'un abcès.

Explorations

1. Hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile.
2. Hémoculture parfois positive au début.
3. Radiographies normales dans les premiers jours. Hyperfixation en scintigraphie.

Traitement

1. Immobilisation plâtrée. Antibiothérapie adaptée prolongée (voir Septicémie à staphylocoque, p. 792).
2. Chirurgie en cas d'abcès collecté rebelle, ou de passage à la chronicité.

OSTÉOMYÉLITE CHRONIQUE

Peut faire suite à une ostéomyélite aiguë (même après sa guérison apparente) ou apparaître d'emblée. Germes responsables : staphylocoque doré pathogène surtout, autres pyogènes, salmonelles, BK (surtout chez les immigrants), levures. On en rapproche l'échinococcose osseuse.

Diagnostic

Évoqué devant :

1. Des douleurs localisées, continues, nocturnes.
2. Un gonflement et une douleur à la pression (pour les os superficiels).
3. Un état fébrile.

Explorations

1. Hémogramme : polynucléose neutrophile.
2. Hémocultures parfois positives au début.
3. Ponction de l'os ou d'un abcès pour étude bactériologique.
4. Radiographie : déminéralisation initiale, image d'abcès avec parfois séquestre, réaction périostée faite de strates épaisses, irrégulières.
5. Scintigraphie : hyperfixation nette dès le 2-3^e jour.

Évolution

1. Prolongée ; récurrences fréquentes.
2. Risque de fistulisation, d'arthrite septique de voisinage, d'amylose.

Traitement

Immobilisation plâtrée ; traitement antibiotique adapté prolongé ; chirurgie en cas d'abcès collecté ou de séquestre osseux.

SYNOVITE TRANSITOIRE DE LA HANCHE DES ENFANTS

Syn : « rhume de hanche ». Sujets de 1 à 15 ans (surtout 5-10 ans). Possibilité de séquelles (*coxa plana*, *coxa magna*).

Diagnostic

Douleur et limitation des mouvements d'une hanche. Fièvre discrète.

Explorations

1. Augmentation modérée de la vitesse de sédimentation possible.
2. Radiographies normales.

Traitement

Aucun : régression en quelques jours ou quelques semaines.

OSTÉOCHONDrites JUVÉNILES

Ostéonécroses aseptiques idiopathiques des sujets jeunes. Série d'affections osseuses, d'origine inconnue, frappant les épiphyses en période de croissance rapide. Parfois familiales.

Diagnostic

Fondé sur :

1. L'âge : sujet de moins de 18 ans.
2. Les douleurs lors des mouvements ou de la marche.
3. Une tuméfaction douloureuse à la pression dans les ostéochondrites superficielles.

Localisations les plus fréquentes

1. Épiphyse fémorale supérieure (*coxa plana*, *maladie de Legg-Perthes-Calvé*) : garçons entre 4 et 10 ans ; souvent bilatérale. Risque de coxarthrose secondaire.

2. Tubercule tibial antérieur (*maladie d'Osgood-Schlatter*) : garçons entre 12 et 15 ans.

3. Épiphyse calcanéenne postérieure (*maladie de Sever*) : entre 8 et 14 ans.

4. Épiphyse de la tête du 2^e métatarsien (*maladie de Freiberg*) : adolescents.

5. Scaphoïde tarsien (*maladie de Köhler-Mouchet*) : entre 4 et 6 ans.

6. « Épiphysite » vertébrale (*maladie de Scheuermann*) : adolescents. Hypercyphose dorsale parfois douloureuse. Déformation cunéiforme d'une ou plusieurs vertèbres, plateaux vertébraux irréguliers, mais nets, encoches des plateaux (en particulier hernies rétromarginales antérieures).

Explorations

Radiographies : noyau épiphysaire aplati ou hypertrophié, de structure et de forme irrégulières, fragmenté.

Traitement

Abstention thérapeutique ; appareils de marche, genouillère plâtrée, semelles orthopédiques, selon l'importance des douleurs et de la localisation.

COXA VARA DES ADOLESCENTS

Syn : épiphysiolyse. Glissement du noyau épiphysaire de la tête fémorale en bas et en arrière, soit brutal, comme une fracture du col fémoral, soit plus souvent progressif. L'épiphysiolyse semble due à la fragilisation du cartilage conjugal de l'extrémité supérieure du fémur pour des raisons diverses, en particulier endocriniennes (il s'agit souvent d'enfants hypogonadiques [voir Hypogonadisme, p. 937], ou d'enfants longilignes et maigres ayant beaucoup grandi).

Diagnostic

Fondé sur :

1. La douleur de la hanche ou du genou.
2. L'attitude vicieuse en rotation externe.

Explorations

Radiographie du bassin de face et centrée sur la hanche douloureuse, qui montre le glissement qu'il faut reconnaître précocement.

Traitement

La guérison est obtenue simplement par fixation de l'épiphyse quand le glissement est modéré. Le pronostic est beaucoup plus grave dans les glissements importants, car la correction en est difficile et les risques de nécrose de la tête fémorale ou de raideur de la hanche élevés.

SCOLIOSE

Incurvation latérale du rachis à simple ou double courbure. Atteint 3 % des adolescents et des adultes ; prédominance féminine. Les scolioses structurales se différencient des *attitudes scoliotiques* par l'existence d'une rotation du corps vertébral, responsable de la gibbosité (qui s'accroît en flexion) et du caractère non réductible de la déformation. Souvent « primitive », parfois secondaire à une malformation vertébrale, une paralysie des muscles du tronc, une myopathie, une lésion vertébrale tumorale ou infectieuse.

Diagnostic

Diagnostic d'inspection en raison de l'indolence habituelle. L'examen clinique permet de déterminer le sens de la (des) convexité(s) et d'en mesurer la « flèche » (déviation maximale par rapport à la verticale) en position debout.

Explorations

La radiographie doit être pratiquée debout. Un grand cliché de face, prenant le bassin, le rachis dorsal et le rachis lombaire, permet de mesurer l'angle de la scoliose (construit avec les lignes tangentes aux plateaux des deux vertèbres les plus inclinées sur l'horizontale aux deux extrémités de la courbure).

Évolution

L'évolutivité est maximale dans la période qui sépare les premiers signes de la puberté et la fin de la croissance osseuse, appréciée par le test de Risser (ossification des crêtes iliaques). Chez l'adulte, l'évolutivité est faible, mais non nulle. Les principales complications sont cardiorespiratoires, et apparaissent au cours des scolioses dorsales sévères.

Traitement

Une prise en charge spécialisée est nécessaire, surtout pendant la période pubertaire. Le traitement repose sur la rééducation active et, lorsque la scoliose est sévère (angulation > 30°), sur des mesures orthopédiques : appareils plâtrés, corset d'élongation, et parfois arthrodèse.

RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

Syn : maladie de Bouillaud. Apparaît au décours d'une infection par le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (angine le plus souvent). Terrain familial. Début chez l'adulte exceptionnel.

Diagnostic

1. Critères majeurs : cardite ; polyarthrite aiguë, fugace, migratrice ; chorée ; érythème marginé ; nodosités sous-cutanées.

2. Critères mineurs : fièvre ; arthralgies ; antécédents de rhumatisme articulaire aigu ou de cardiopathie rhumatismale.

Explorations

1. Augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire ou de la protéine C réactive ; hyperleucocytose.

2. Augmentation du taux des antistreptolysines ou d'autres anticorps antistreptococciques.

Principales complications

Endocardite, myocardite, péricardite. Séquelles valvulaires aortiques et mitrales. Chorée de Sydenham.

Traitement

1. Antibiothérapie : pénicilline G, 1 MUI/j pendant 10 jours, puis benzathine pénicilline en injections intermittentes.

2. Corticothérapie : prednisone, 1 à 1,5 mg/kg/j jusqu'à normalisation de la VS. Réduction progressive ensuite de la posologie, sous surveillance clinique et biologique (VS). En l'absence d'anomalie, après 6 semaines à 3 mois, relais par l'aspirine (80 mg/kg/j).

3. Repos au lit pendant la crise. Réadaptation progressive. Arrêt de la scolarité pendant 4 à 6 mois.

4. Prophylaxie des rechutes : benzathine-pénicilline, 1,2 MUI en injection IM tous les 15 jours (2,4 MUI à partir de la puberté) pendant 5 ans au moins.

ARTHRITES JUVÉNILES IDIOPATHIQUES

Arthrite ayant débuté avant l'âge de 16 ans, évoluant depuis plus de 6 semaines, pour laquelle aucune cause n'est décelée. La classification de Durban (1997) propose sept entités différentes, définies par des critères précis.

1. Arthrite systémique ou maladie de Still juvénile (voir ci-dessous).

2. Oligoarthritis : arthrite affectant 1 à 4 articulations au cours des 6 premiers mois. Évolution suivant deux modalités : a) persistance de l'oligoarthrite ; b) extension de l'oligoarthrite avec atteinte de 5 articulations ou plus après 6 mois d'évolution.

3. Polyarthrite sans facteurs rhumatoïdes : arthrite touchant 5 articulations ou plus dans les 6 premiers mois. Absence de facteurs rhumatoïdes.

4. Polyarthrite avec présence de facteurs rhumatoïdes : arthrite touchant 5 articulations ou plus dans les 6 premiers mois. Présence de facteurs rhumatoïdes.

5. Arthrite psoriasique : arthrite associée à un psoriasis cutané, ou associée à au moins deux des critères suivants : dactylite, piqueté unguéal ou onycholyse, antécédent familial de psoriasis.

6. Enthésite (ossification d'une zone d'insertion osseuse) en rapport avec une arthrite ; ou arthrite associée à au moins deux des critères suivants : a) douleur sacro-iliaque et/ou atteinte inflammatoire rachidienne ; b) présence de l'antigène HLA-B27 ; c) cas familiaux d'une maladie associée à l'antigène HLA-B27 ; d) uvéite antérieure aiguë ; e) garçon âgé de plus de 8 ans.

7. Arthrites n'entrant dans aucune, ou dans au moins deux, des catégories précédentes.

ARTHRITE JUVÉNILE SYSTÉMIQUE

Syn : maladie de Still (voir aussi Maladie de Still de l'adulte, p. 1022).

Diagnostic

1. Arthrite accompagnée ou précédée d'une fièvre quotidienne, d'une durée minimum de 2 semaines.

2. Accompagnée par un ou plusieurs des symptômes suivants : éruption cutanée érythémateuse fugace ; polyadénopathies ; hépatosplénomégalie ; épanchements séreux.

Explorations

1. Hyperleucocytose importante avec polynucléose neutrophile.

2. Sérologies rhumatoïde et lupique négatives.

3. Hyperferritinémie considérable.

Complications

Possibilité d'arthropathie destructrice du poignet et de la hanche surtout. Risque d'amylose.

Traitement

Salicylés à forte dose. Corticothérapie (risque d'arrêt de la croissance).

SYNDROME HYPER IgD

Syn : pseudo-maladie périodique. Expression proche de celle de la maladie périodique, mais sans la prédisposition ethnique de cette maladie, et avec présence d'un taux élevé d'immunoglobulines D dans le sérum. Décrit surtout dans les pays d'Europe du nord. Transmission génétique probablement sur un mode autosomique récessif.

Diagnostic

1. Début le plus souvent (mais non exclusivement) dans l'enfance avant l'âge de 10 ans, marqué par :

a) une fièvre intermittente, élevée, régressant en quelques jours ;

b) des douleurs abdominales pseudo-chirurgicales ;

c) des arthralgies ou des arthrites non érosives touchant les grosses articulations ;

d) une éruption cutanée érythémateuse ;

e) des polyadénopathies avec parfois une splénomégalie.

2. Poussées fébriles et symptomatiques se répétant à intervalles variables. Diminution habituelle de l'intensité des symptômes avec le temps.

Explorations

1. Syndrome inflammatoire (augmentation de la VS et des protéines de l'inflammation). Polynucléose neutrophile.
2. Élévation du taux des immunoglobulines D, dépassant 100 U/ml.

Complications

Amylose, exceptionnelle.

Traitement

Pas de traitement spécifique connu.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Syn : polyarthrite chronique évolutive, polyarthrite chronique rhumatoïde. Rhumatisme inflammatoire chronique frappant avec prédilection la femme, à l'âge adulte. Fréquence élevée (environ 1 % de la population générale). Origine inconnue, probablement immunologique. Formes intriquées : splénomégalie (syndrome de Felty, voir p. 678), syndrome de Gougerot-Sjögren (voir p. 1006).

Diagnostic

Fondé sur :

1. L'installation progressive (rarement brutale) de poussées inflammatoires articulaires à évolution prolongée :
 - a) douleurs, gonflement et raideur des petites articulations distales, de manière symétrique (interphalangiennes proximales et métacarpophalangiennes des 2^e et 3^e doigts, poignet, métatarsophalangiennes) ;
 - b) ultérieurement, atteinte possible de toutes les articulations périphériques et du rachis cervical.
2. Des douleurs à prédominance nocturne et matinale avec enraidissement (« dérouillage ») prolongé.
3. Des érosions et des déformations articulaires (plus tardives) : déviation cubitale des doigts, flexion des métacarpophalangiennes, flexion ou hyper-extension des interphalangiennes proximales. Rarement, acro-ostéolyse avec destruction phalangiennes distales.
4. La possibilité de fièvre, altération de l'état général, adénopathies (surtout axillaires), nodules rhumatoïdes (nodosités sous-cutanées siégeant principalement à la face postérieure du coude, nodules pulmonaires).

Explorations

1. Radiologie : déminéralisation périarticulaire, pincement de l'interligne, encoches et géodes articulaires, désaxation. Ankylose inconsistante et tardive.
2. Augmentation de la VS, des alpha 2- et gamma-globulines, anémie modérée (de type inflammatoire).
3. Réactions du latex et de Waaler-Rose (Facteurs rhumatoïdes, voir p. 1598) positives dans 80 % des cas à la phase d'état.
4. Anticorps anti-peptide citrique citrulliné (anti-CCP) : anticorps dirigé contre certains isotopes de la filaggrine, présents de manière précoce au cours de la polyarthrite rhumatoïde (sensibilité de 70-80 % ; spécificité > 90 %). Sa présence caractérise les formes actives et érosives de la maladie, et justifie un traitement plus « agressif ».
5. Présence d'anticorps antinucléaires à un taux faible dans 20 à 30 % des cas.

6. Liquide synovial « inflammatoire » (voir Examen du liquide synovial, p. 1708).

7. Biopsie synoviale : hypertrophie synoviale et infiltration lymphoplasmocytaire.

Principales complications

Ruptures tendineuses, destructions articulaires, atteinte pulmonaire interstitielle, péricardite, sclérite ou iritis, vascularite proche de la périartérite noueuse (« polyarthrite maligne »), amylose.

Traitement

1. *Traitement général*

a) Anti-inflammatoires non stéroïdiens ; corticoïdes dans les formes évolutives, à dose d'entretien modérée (moins de 10 mg/j de prednisone).

b) Traitement de « fond » (délai d'action de 2 à 3 mois) : antimalariques dans les formes peu sévères. Sels d'or (peu utilisés), pénicillamine ou sulfasalazine ; méthotrexate à petites doses (7,5 à 15 mg) une fois par semaine le plus souvent.

c) Corticoïdes et immunosuppresseurs à plus fortes doses dans les formes « malignes » avec vascularite.

d) Ciclosporine ; anti-TNF : étanercept, infliximab, adalimumab ; léflunomide ; rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) ou abatacept (anticorps anti-CTLA4) dans les formes rebelles.

2. *Traitement local*

a) Infiltrations de corticoïdes, synoviorthèses isotopiques ou à l'acide osmique (voir p. 329).

b) Lutte contre les déformations : attelles amovibles, kinésithérapie.

c) Chirurgie : synovectomie, arthroplasties, chirurgie réparatrice de la main.

SYNDROME RS3 PE

Tableau proche de la polyarthrite rhumatoïde, atteignant surtout l'homme âgé. Pathogénie inconnue. L'affection est désignée par un acronyme des initiales des symptômes.

Diagnostic

Polyarthrite (Rhumatisme) Symétrique, Séronégative, avec Synovite, et œdèmes distaux prenant le godet (« Pitting Edema », PE). Absence d'érosions et évolution régressive en 2 ans.

Traitement

Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Éventuellement corticoïdes à faibles doses.

SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

Syn : pelvispondylite rhumatismale, spondylose rhizomélique, maladie de Strümpell-Marie. Origine inconnue. Parfois familiale. Touche surtout l'homme jeune.

Diagnostic

1. Douleurs lombaires, fessières, sciatalgies à bascule, douleurs thoraciques antérieures à prédominance nocturne et matinale.

2. Enraidissement rachidien progressif.

3. Possibilité d'arthrites périphériques (épaules, hanches, pieds...).

4. Rechercher une maladie associée :

a) syndrome de Fiechter-Leroy-Reiter (« syndrome uréthro-oculo-synovial », associant écoulement uréthral infectieux, conjonctivite et arthrite réactionnelle, voire spondylarthropathie) ;

b) psoriasis ;

c) rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, maladie de Whipple.

Explorations

1. Vitesse de sédimentation (inconstamment) augmentée.

2. Radiographies : sacro-iliite bilatérale (flou, pseudo-élargissement, irrégularités, condensation, géodes). Syndesmophytes (fins ponts osseux complets ou incomplets, entre les bords des plateaux des vertèbres adjacentes) à rechercher à la charnière dorsolombaire. Ankylose dans les formes évoluées.

3. Antigène HLA-B27 présent dans environ 90 % des cas.

Principales complications

Iritis. Insuffisance aortique.

Traitement

1. Phénylbutazone ou autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

2. Traitement local des arthrites périphériques (infiltration de corticoïdes, synoviorthèse). Éventuellement, traitement de fond par la sulfasalazopyrine. Agents anti-TNF dans les formes résistantes.

3. Rééducation rachidienne et respiratoire.

RHUMATISME PSORIASIQUE

Complique le psoriasis cutané dans 7 à 40 % des cas. Peut apparaître avant l'éruption cutanée. Il existe trois formes cliniques : mono- ou oligoarthritis ; polyarthrite proche de la polyarthrite rhumatoïde, mais avec atteinte des interphalangiennes distales ; atteinte axiale proche de la spondylarthrite ankylosante, et parfois formes enthésopathiques pures. Prédominance masculine en cas d'atteinte axiale isolée, et féminine dans les formes périphériques, proches de la polyarthrite rhumatoïde.

Voir aussi Arthrites juvéniles idiopathiques.

Traitement

Le traitement du rhumatisme psoriasique est proche de celui de la polyarthrite rhumatoïde : anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes plus rarement ; traitement local dans les formes mono- ou oligo-articulaires ; traitements de fond (sels d'or, sulfasalazine, méthotrexate, léflunomide) dans les formes poly-articulaires ; agents anti-TNF (étanercept, infliximab, adalimumab), dans les formes n'ayant pas répondu de manière adéquate aux traitements de fond.

MAIN DE JACCOUD

Affection rare, caractérisée par une déstabilisation de l'appareil extenseur des doigts sur les articulations métacarpophalangiennes, avec luxation cubitale des tendons extenseurs dans les « vallées » métacarpiennes. Il existe des formes idiopathiques (uni- ou bilatérales) et des formes secondaires à certaines maladies rhumatismales (rhumatisme articulaire aigu, lupus érythémateux et autres connectivites, rhumatisme psoriasique, chondrocalcinose).

Diagnostic

Déformations digitales indolores, réductibles ou non.

HYDARTHROSE INTERMITTENTE

Atteint le plus souvent la femme jeune. Évolution possible vers la polyarthrite rhumatoïde.

Diagnostic

Accès périodiques d'épanchement articulaire, régressant en quelques jours sans laisser de séquelle. Habituellement mono-articulaire : touche surtout le genou.

Traitement

Symptomatique ; synoviorthèse.

RHUMATISME PALINDROMIQUE

Forme particulière de rhumatisme intermittent, caractérisé par des accès intermittents et périodiques, autolimités. Touche les femmes comme les hommes, le plus souvent entre 20 et 50 ans. Guérison sans séquelle des accès en 1 à 3 jours. Évolution possible vers la polyarthrite rhumatoïde.

Diagnostic

1. Arthrite très inflammatoire, à début brusque, touchant le plus souvent une seule articulation (doigts, poignets, genoux), ou parfois plusieurs, évoluant par accès aigus. Parfois, placard inflammatoire ou nodosités sous-cutanées au voisinage de l'articulation.

2. Résolution spontanée, et récurrences se faisant à intervalle fixe, de quelques jours ou quelques semaines (« palindromes ») chez le même patient.

3. En l'absence d'examen complémentaire spécifique, le diagnostic repose sur la clinique et sur l'élimination des autres causes de mono- et d'oligoarthrites.

Explorations

1. Marqueurs de l'inflammation (CRP, VS).

2. Les anticorps anti-CCP et le facteur rhumatoïde sont parfois présents, notamment dans les formes qui évolueront vers la polyarthrite rhumatoïde (environ 50 % des cas).

Traitement

1. Des accès : anti-inflammatoires non stéroïdiens ou corticoïdes par voie locale et générale.

2. Les formes récidivantes peuvent justifier l'utilisation de la colchicine ou des traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde.

PSEUDO-POLYARTHRITE RHIZOMÉLIQUE

Syn : maladie de Forestier, polymyalgia rheumatica, rhumatisme inflammatoire des ceintures. Origine inconnue. Touche surtout les sujets âgés. Association fréquente avec la maladie de Horton (voir p. 1012).

Diagnostic

Fondé sur une raideur douloureuse du cou et des articulations proximales, de rythme « inflammatoire », maximale la nuit et le matin, une altération de l'état général, chez un sujet de plus de 50 ans.

Explorations

1. Absence d'érosions articulaires.
2. Vitesse de sédimentation très augmentée.
3. Rechercher systématiquement une arérite temporale (voir p. 1012).

Traitement

Corticoïdes à doses modérées : 15 à 30 mg/j de prednisone, puis diminution lente. Éventuellement méthotrexate (15-20 mg/semaine) en cas d'efficacité insuffisante des corticoïdes.

ARTHRITES RÉACTIONNELLES

Syn : syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter, syndrome de Reiter, syndrome oculo-urétrio-synovial. Arthropathies inflammatoires, sans présence de germe dans l'articulation, dont la cause est une infection génitale ou intestinale. Sujets jeunes ; prédominance masculine (surtout en cas de porte d'entrée génitale). Possibilité de survenue d'une spondyloarthropathie.

Diagnostic

Fondé sur :

1. Une oligoarthrite asymétrique.
2. Des antécédents de diarrhée ou d'infection génitale récente (urétrite).
3. L'association variable de signes oculaires (conjonctivite) et cutanés (kératodermie, érythème noueux).

Explorations

1. Arguments sérologiques pour une infection à *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica* ou *pseudotuberculosis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*.
2. Présence de l'antigène HLA-B27 (50 à 90 % des cas).
3. Allongement de l'espace PR possible.

Traitement

Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

ARTHRITE DE LYME

Manifestations articulaires de la maladie de Lyme (voir p. 778), due à un spirochète (*Borrelia burgdoferi*) transmis par la piqûre d'une tique du groupe Ixodes.

Diagnostic

Monoarthrite ou oligoarthrite aiguë et récidivante, apparaissant plusieurs semaines après la piqûre ; passage à la chronicité dans 10 % des cas.

RHUMATISME DE L'ACNÉ CONGLOBATA

Atteint l'adolescent de sexe masculin au cours d'une poussée d'acné conglobata (forme ulcéreuse et profuse d'acné). Peut s'intégrer dans le syndrome SAPHO (voir ci-dessous). Pathogénie : inconnue.

Diagnostic

Douleurs ostéo-articulaires et musculaires aiguës, prédominant aux membres inférieurs accompagnées de fièvre, d'amaigrissement et d'hyperleucocytose. Impotence fonctionnelle souvent importante, mais signes inflammatoires locaux minimes ou absents.

Traitement

Anti-inflammatoires.

SYNDROME SAPHO

Syn : syndrome Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose, Ostéite. Cadre nosologique regroupant l'expression ostéoarticulaire de plusieurs entités : acné conglobata ou fulminans, pustulose palmoplantaire isolée ou avec psoriasis, hyperostose sterno-costo-claviculaire, ostéomyélite « primitive », sans germe retrouvé, ou avec des germes à faible virulence (*Propionibacterium acnes*).

Diagnostic

1. Association variable de signes cutanés (acné, pustulose), d'arthrites aiguës pseudo-infectieuses, d'hyperostose sterno-costo-claviculaire, de condensation souvent unilatérale de la berge externe d'une sacro-iliaque, de périostose hyperostotante des os longs, de condensation isolée d'un corps vertébral ou de spondylodiscite inflammatoire.

2. Évolution par poussées. Possibilité de régression des lésions osseuses.

Explorations

Présence de l'antigène HLA-B27 dans un tiers des cas d'hyperostose isolée.

Traitement

Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

RÉTICULO-HISTIOCYTOSE MULTICENTRIQUE

Syn : dermoarthrite lipoïdique. Fait partie des histiocytoses. Maladie rare, caractérisée par une infiltration tissulaire par des macrophages et par des cellules géantes. Pathogénie inconnue.

Diagnostic

Polyarthrite destructrice avec nodules cutanés. Possibilité d'atteinte muqueuse et de localisations viscérales. Association dans environ un tiers des cas à une maladie néoplasique (carcinome le plus souvent) ou à une maladie auto-immune.

Traitement

Corticoïdes et immunosuppresseurs.

MYOFASCIITE À MACROPHAGES

Myopathie inflammatoire d'identification récente, caractérisée par un aspect histologique original, fait d'une infiltration des fascias et des muscles adjacents par des macrophages PAS+, associée à une souffrance myocytaire minime. Dans la majorité des cas, les lésions musculaires sont localisées dans la région ou a été injecté un vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium.

Diagnostic

Association de myalgies chroniques, locales ou loco-régionales, prédominant aux membres (inférieurs surtout) et d'arthralgies, avec parfois faiblesse musculaire, asthénie, et fièvre.

Explorations

Syndrome inflammatoire et élévation des enzymes musculaires inconstants. Diagnostic par biopsie musculaire.

Traitement

Non codifié, reposant le plus souvent sur la corticothérapie dans les cas décrits.

MYOSITES OSSIFIANTES

Affections rares, définies par l'apparition au sein du muscle et des tissus mous, d'un ou plusieurs foyers ectopiques d'os ou de cartilage. Deux présentations :

I. MYOSITE OSSIFIANTE PROGRESSIVE

Syn : fibrodysplasie ossifiante progressive, maladie de Münchmeyer. Affection héréditaire, de transmission autosomique dominante, à expression variable. Pronostic souvent fatale entre la deuxième et la troisième décennie.

Diagnostic

Début dans l'enfance. Caractérisée par l'ossification diffuse (muscles paravertébraux et membres) du muscle strié et du tissu conjonctif, associée à des malformations osseuses congénitales.

II. MYOSITE OSSIFIANTE CIRCONSCRITE

Deux formes cliniques : a) forme post-traumatique, la plus fréquente ; b) forme en apparence primitive, posant parfois des problèmes difficiles de diagnostic différentiel (avec des lésions néoplasiques notamment).

Diagnostic

Foyer osseux ou cartilagineux parfaitement limité, de siège habituellement juxtacortical, développé dans les parties molles juxta-osseuses, sans aucune connexion avec l'os.

ARTHRITES BACTÉRIENNES

Agents pathogènes : pyogènes (apportés par voie hématogène, ou parfois par une infiltration intra-articulaire), bacille tuberculeux ; plus rarement gonocoque, méningocoque, *Brucella*, *Salmonella typhi*, levures. Habituellement mono-articulaire.

Diagnostic

Fondé sur :

1. Une monoarthrite (gonflement articulaire chaud et douloureux) avec épanchement articulaire.
2. La fièvre, une asthénie, un amaigrissement.

Explorations

1. Radiographies : déminéralisation régionale, pincement et flou de l'interligne articulaire, érosions et géodes osseuses sous-chondrales.
2. Vitesse de sédimentation élevée ; polynucléose neutrophile fréquente.

3. Liquide synovial très cellulaire (polynucléaires neutrophiles ou lymphocytes, selon le germe responsable).

4. Connaissance ou découverte d'une suppuration ou d'une tuberculose extra-articulaire.

5. Recherche du germe dans le liquide synovial, par hémocultures, et/ou par biopsie synoviale (étude histologique et mise en culture).

Principales complications

Septicémie et métastases septiques. Destruction articulaire.

Traitement

1. Antibiothérapie par voie générale, guidée par l'étude in vitro du germe, prolongée 2 à 3 mois (ou plus si tuberculose). Ponctions évacuatrices répétées. Immobilisation en gouttière.

2. Chirurgie ou arthroscopie pour évacuation, drainage et éventuellement synovectomie, si absence d'amélioration rapide sous traitement médical.

ARTHRITES VIRALES

Mécanisme : présence de virus dans l'articulation, ou mécanisme indirect par complexes immuns. Virus en cause : virus de l'hépatite (phase pré-ictérique), parvovirus B19, rubéole, vaccin antirubéolique (atteinte monoarticulaire et évolution prolongée possible), virus ourlien, adénovirus, échovirus, herpès virus, virus coxsackie, arbovirus (par exemple, Chikungunya), et *peut-être* VIH.

Diagnostic

Habituellement poly-articulaires et spontanément régressives. Absence d'érosions articulaires et de séquelles. Association fréquente à des manifestations cutanées.

Explorations

Sérodiagnostics spécifiques.

ARTHRITES PARASITAIRES

Dues essentiellement aux filaires. Autres rhumatismes parasitaires exceptionnels : oligoarthritis ou polyarthrite accompagnant une bilharziose, une anguillulose, une téniaose, une ankylostomose.

Diagnostic

1. Monoarthrite aseptique due à la présence de microfilaires ou de filaires adultes dans l'articulation, ou réactionnelles à un abcès de voisinage (filare de Médine ou onchocercose).

2. Rhumatisme filarien : polyarthrite due aux filarioses avec microfilarémie (filare de Bancroft ou loase).

3. Arthrite septique à partir d'un abcès filarien fistulisé à la peau.

ARTHRITES À PIQUANTS

Synovite granulomateuse aseptique à cellules géantes produite par une piqûre intra-articulaire par un agent d'origine animale (piquants d'oursins) ou par une épine végétale.

Diagnostic

Apparition des symptômes après un intervalle libre de quelques jours ou semaines. Monoarthrite le plus souvent. Exceptionnellement polyarthralgies.

Traitement

Exérèse du corps étranger.

RACHITISME COMMUN

Défaut de minéralisation de la trame protéique de l'os. Équivalent chez l'enfant de l'ostéomalacie de l'adulte. S'observe surtout entre 6 mois et 3 ou 4 ans ; des formes tardives sont possibles. Conséquence d'une carence en vitamine D : exposition solaire insuffisante, défaut de supplémentation en vitamine D chez le nourrisson, troubles digestifs prolongés entraînant une malabsorption de la vitamine D (maladie cœliaque surtout). À distinguer des rachitismes vitamino-résistants (non carentiels).

Diagnostic

1. Grande fréquence des formes mineures, asymptomatiques.
2. Manifestations « historiques » : hypertrophie des régions épiphyso-métaphysaires (poignets, chevilles, genoux) et des jonctions chondrocostales (« chapelet costal »), déformation des membres inférieurs, thorax en carène, cranio-tabès (ramollissement de la voûte crânienne).
3. Dans les formes sévères : anémie, fractures, retard de croissance.

Explorations

1. Radiographies du squelette : métaphyses élargies, irrégulières en cupule, aspect « vermoûlu » de la trame osseuse, fractures possibles, incurvation diaphysaire.
2. Hypocalcémie, hypocalciurie, hypophosphorémie.
3. Élévation des phosphatases alcalines (à apprécier en fonction de l'âge, car il existe une élévation physiologique des phosphatases alcalines chez l'enfant pendant la croissance).

Principales complications

Tétanie. Troubles respiratoires par fractures de côtes et surinfection.

Traitement

1. Préventif : vitamine D, 800 à 1 200 UI/j.
2. Curatif : vitamine D, 4 000 à 16 000 UI/j. Traitement des troubles digestifs. Apports de calcium si régime déséquilibré.

RACHITISMES VITAMINO-RÉSISTANTS

Lésions osseuses identiques à celles du rachitisme commun. Plusieurs types selon le mécanisme : déficit d'activation de la vitamine D (absence de 1-hydroxylation), anomalie du récepteur cellulaire de la 1,25-OH D₃, fuite de phosphore rénal (Tubulopathie, voir tableau 160, p. 865).

**I. RACHITISMES VITAMINO-DÉPENDANTS
(PSEUDO-CARENTIELS)**

Familiaux. Transmission autosomale récessive. Deux types : a) type 1 caractérisé par un défaut d'activité de la 1-hydroxylase rénale ; b) type 2 lié à des mutations des gènes gouvernant les récepteurs de la 1,25-OH D₃ (gènes *VDR*, pour

vitamin D receptor, situés sur le chromosome 12 [12q12-q14]) ou au défaut d'interaction intracellulaire vitamine D-ADN.

Diagnostic

1. Simulent le tableau clinique, biologique et radiologique du rachitisme carentiel grave et précoce. Le type 2 est souvent associé à une perte des cheveux et des poils.

2. Résistance à des doses fortes de vitamine D et de 25-OH D₃.

Exploration

Dosage de 1,25-OH D₃ sérique : effondré dans le type 1, très élevé dans le type 2.

Traitement

Le type 1 guérit avec des doses physiologiques de 1,25-OH D₃ (0,5 à 1 µg/j). Le type 2 est améliorable par de très fortes doses de 1,25-OH D₃.

II. RACHITISMES PAR FUITE TUBULAIRE RÉNALE DU PHOSPHORE

Souvent familiaux de transmission liée à l'X, parfois sporadiques. Liés à des mutations des gènes gouvernant les mouvements du phosphore dans les cellules tubulaires rénales et les ostéoblastes.

Diagnostic

Peuvent être isolés, s'intégrer dans le cadre d'un syndrome glucophospho-aminé (maladie de Fanconi, voir ce mot), ou être liés à la présence d'une tumeur mésenchymateuse bénigne ou maligne, d'une maladie de Recklinghausen ou d'une dysplasie fibreuse.

Explorations

Hypophosphorémie profonde sans hypocalcémie.

Traitement

Phosphore per os : 0,5 à 3 g/j, répartis en quatre prises quotidiennes ; 1-25-OH D₃ : 0,5-3 µg/j.

OSTÉOMALACIE

Défait de minéralisation du tissu ostéoïde (trame protéique de l'os). Causes :

1. Ostéomalacies carentielles : souvent multifactorielles ; défaut d'ensoleillement, carence d'apport en vitamine D, trouble digestif (gastrectomie, cirrhose, pancréatite chronique, maladie cœliaque).

2. Insuffisance rénale chronique, par défaut de synthèse de 1,25-OH D₃.

3. Rarement traitements anticonvulsivants, traitement par les gels d'alumine à forte dose, rachitismes vitamino-résistants vus à l'âge adulte.

Diagnostic

Douleurs osseuses : bassin, côtes ; démarche « en canard ».

Explorations

1. Clichés osseux : déminéralisation avec aspect flou, « sale », de la trame osseuse. Fissures de Looser-Milkman (bandes claires) sur le bassin, le bord inférieur du col fémoral, les côtes, les omoplates.

2. Phosphatases alcalines augmentées ; hypophosphorémie ; calcémie abaissée ou non selon la cause.

3. Biopsie osseuse : travées osseuses normales en nombre et en taille, mais constituées en grande partie d'ostéoïde non minéralisé ; absence de front de calcification.

Traitement

1. Étiologique, d'une malabsorption en particulier.

2. Vitamine D, 4 000 à 20 000 UI/j sous surveillance de la calcémie. Réduire la dose dès normalisation de la calcémie. Associer un sel de calcium per os, 1 g/j.

3. Au cours de l'insuffisance rénale, voir p. 384.

4. En cas d'ostéomalacie par diabète phosphaté, supplémentation en phosphore (voir Rachitismes vitamino-résistants).

OSTÉOPOROSE

Définie par une masse osseuse basse et une détérioration de la micro-architecture du tissu osseux conduisant à une augmentation de la fragilité osseuse et à une augmentation du risque fracturaire. On distingue plusieurs variétés :

1. L'ostéoporose post-ménopausique (femmes ; 55-65 ans ; atteinte prédominante du squelette axial).

2. L'ostéoporose sénile (femmes et hommes, après 65 ans ; atteinte du rachis et des os longs).

3. Les ostéoporoses secondaires, faisant suite à une immobilisation, une hyperthyroïdie, un hypercorticisme (corticothérapie au long cours ou maladie de Cushing), un hypogonadisme, une gastrectomie, une cirrhose.

4. Les causes rares : la mastocytose osseuse ; l'héparinothérapie prolongée ; l'ostéoporose idiopathique de l'homme jeune ; l'ostéoporose de la grossesse.

L'évaluation du degré d'ostéoporose est fondée sur la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique, technique de référence pour mesurer la résistance osseuse par la mesure du contenu minéral osseux. Chez les femmes ménopausées, on utilise le « T score », qui exprime l'écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune au même site osseux (rachis lombaire et/ou extrémité supérieure du fémur). On définit ainsi :

a) l'*ostéopénie* : DMO diminuée, avec T score compris entre -1 et -2,5 écarts types de la valeur moyenne des adultes jeunes ($-1 \geq \text{T score} \geq -2,5$) ;

b) l'*ostéoporose* : DMO inférieure de plus de 2,5 écarts types à la valeur moyenne des adultes jeunes ($\text{T score} \leq -2,5$) ;

c) l'*ostéoporose avérée* : DMO inférieure de plus de 2,5 écarts types à la valeur moyenne des adultes jeunes ($\text{T score} \leq -2,5$), avec une ou plusieurs fractures.

Diagnostic

Le plus souvent à l'occasion de douleurs vertébrales aiguës, survenues spontanément ou à l'occasion d'un traumatisme minime, et correspondant à un tassement vertébral.

Explorations

1. Radiographies : augmentation de la transparence du bassin et du rachis, avec visibilité accrue des travées osseuses et tassements vertébraux.

2. Équilibre phosphocalcique normal le plus souvent.

3. Diminution de la masse osseuse aux diverses méthodes de mesure (voir Méthodes d'étude de la minéralisation osseuse, p. 1710).

4. Biopsie osseuse en crête iliaque, rarement indispensable : amincissement et raréfaction des travées osseuses, amincissement des corticales.

Traitement

Traitement préventif

Maintien de l'activité physique. Supplémentation en calcium (1 000 à 1 200 mg/j) et en vitamine D (800 UI/j). Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique : les œstrogènes diminuent la résorption osseuse et réduisent le risque fracturaire mais augmentent le risque vasculaire et celui de tumeurs du sein. Éventuellement, SERMs (*selective estrogen receptor modulators*, raloxifène, 60 mg par jour) : augmente la densité minérale osseuse et diminue le risque de fracture vertébrale, sans augmenter les risques cardiovasculaires et de cancer du sein ; bisphosphonates ; ranélate de strontium.

Traitement curatif

1. En l'absence de fracture et de corticothérapie.

Le traitement dépend de la densité minérale osseuse :

a) si elle est supérieure à -2,5 : pas de traitement, contrôle 3 à 5 ans après, si de nouveaux facteurs de risque sont apparus ;

b) si elle est inférieure à -3, ou à -2,5 avec d'autres facteurs de risque de fracture : traiter (au moins 3 mois). *Chez la femme* : alendronate, risédronate, ranélate de strontium, ou si moins de 70 ans et ostéoporose surtout rachidienne, raloxifène, ibandronate, parathormone ; traitement hormonal si troubles climatiques (voir p. 1358). *Chez l'homme* : alendronate ou risédronate. Une nouvelle densitométrie osseuse sera indiquée à l'arrêt du traitement pour discuter sa prolongation.

2. En cas de fracture, en l'absence de corticothérapie.

a) Densité minérale osseuse supérieure à -1 : réévaluer le mécanisme de la fracture.

b) Densité osseuse comprise entre -2,5 et -1 : si la fracture est non axiale, le traitement est fonction de la présence d'autres facteurs de risque. En cas de fracture vertébrale ou de l'extrémité supérieure du fémur, le traitement est indiqué (voir ci-après).

c) Densité osseuse inférieure à -2,5, le traitement est indiqué. *Chez la femme* : alendronate, risédronate ou ranélate de strontium ; si ostéoporose surtout rachidienne : raloxifène, étidronate, ibandronate. Si deux fractures vertébrales ou plus : téraparatide. *Chez l'homme* : alendronate, risédronate.

3. En cas de traitement corticoïde.

La prévention de l'ostéoporose cortisonique et des fractures repose sur l'utilisation de la dose minimum efficace de corticoïde, la lutte contre l'immobilisation et l'amyotrophie, la correction des carences en calcium et vitamine D, la correction de déficits en hormones sexuelles. Le traitement par bisphosphonates est justifié pour une durée de 2 ans en cas de traitement corticoïde prolongé, et s'il existe une diminution du T score de plus de -1,5. L'indication est réévaluée au cas par cas ensuite.

Attention ! La durée du traitement par un bisphosphonate, par le raloxifène ou par le ranélate de strontium doit être d'au moins 4 ans ; pour le téraparatide, elle doit être de 18 mois *au plus*. Le traitement ne devra être commencé que si le patient, prévenu, estime pouvoir le

suivre régulièrement pendant ce laps de temps. Lorsqu'un traitement a été mis en œuvre, nouvelle densitométrie pour réévaluer le risque de fracture, et discuter de la prolongation ou de la modification du traitement.

MÉTASTASES OSSEUSES

Peuvent compliquer l'évolution d'un cancer connu ou être révélatrices. Cancers les plus souvent en cause (ordre décroissant) : sein, prostate, poumon, rein, tube digestif, thyroïde. Cancer primitif inconnu dans 20 % des cas. Touchent surtout le rachis et le bassin. Atteinte multiple le plus souvent.

Diagnostic

1. Douleurs osseuses localisées, tenaces et nocturnes.
2. Fracture pathologique.
3. Atteinte neurologique radiculaire ou médullaire par compression.
4. Néoplasie primitive connue.
5. Risque d'hypercalcémie aiguë.

Explorations

1. Images osseuses localisées, avec trois aspects possibles : lytique (sein, poumon, rein, tube digestif, thyroïde), condensant (prostate) ou mixte (sein, prostate, tube digestif).
2. Scintigraphie osseuse : hyperfixation des foyers métastatiques condensants.
3. IRM : images d'envahissement de la médullaire osseuse, permettant un diagnostic précoce à un stade où les clichés standard sont encore normaux.
4. Confirmation cytologique ou histologique par myélogramme ou biopsie ostéomédullaire en crête iliaque postérieure ou biopsie dirigée sur un foyer métastatique.

Traitement

1. Traitement du cancer primitif.
2. Radiothérapie en cas de lésion douloureuse ou fragile.
3. Traitement d'une hypercalcémie : bisphosphonates (voir p. 82).
4. Éventuellement, chirurgie en cas de fracture ou de fragilisation d'un os portant.

TUMEURS OSSEUSES PRIMITIVES BÉNIGNES

Les principales variétés de tumeurs sont listées dans le tableau 177.

Diagnostic

1. Douleurs plus ou moins vives, parfois absentes.
2. Tuméfaction locale.
3. Fracture spontanée.

Explorations

1. Clichés simples : image intra-osseuse, le plus souvent radiotransparente, bien limitée ; sclérose péritumorale et « soufflure » de l'os inconstantes.
2. Biopsie osseuse : affirme le caractère bénin de la tumeur et précise sa nature (voir tableau 177).

Tableau 177. — Tumeurs bénignes des os.

NATURE	TERRAIN	SIÈGE PRÉFÉRENTIEL	PARTICULARITÉS CLINIQUES	PARTICULARITÉS RADIOLOGIQUES
Ostéome		Crâne, face	Latence, parfois compression	Opacité dense bien cerclée
Ostéome ostéoïde	Adolescent Adulte jeune	Tibia Fémur	Douleurs nocturnes vives	Clarté centrale Condensation périphérique
Chondrome	Tout âge	Extrémités. Métaphyses fémur et tibia, Os iliaque	Latence habituelle	Unique ou chondromatose diffuse
Exostose	Adolescent Adulte jeune	Métaphyses (près du genou, loin du coude)	Latence habituelle	Exostose unique ou multiple (maladie exostosante)
Fibrome chondro-myxoïde		Tibia, fémur, métaphyses	Douleurs possibles	Image excentrée Travées intratumorales
Fibrome non ossifiant	Enfant Adolescent	Métaphyses des os longs	Latence habituelle	Lacune corticale cerclée
Tumeur bénigne à cellules géantes	Adulte	Épiphyse des os longs		« Soufflure » et travées intratumorales
Angiome		Rachis	Latence habituelle Parfois compression	Trabéculé dans le sens vertical
Kyste solitaire	Seconde enfance	Métaphyse des os longs	Latence, fracture possible	Clarté ovalaire bien limitée
Kyste anévrysmal	Enfant Adolescent	Métaphyses des os longs Rachis	Douleurs possibles	Lacune excentrée à grand axe vertical, encochant la corticale Cloisons intra-tumorales

Traitement

Curetage chirurgical avec greffe si risque de développement tumoral ou de fracture.

SARCOME OSTÉOGÉNIQUE

Seconde enfance et adolescence. Siège sur les métaphyses des os longs (« près du genou, loin du coude »). Survie à 5 ans de 50 % avec l'association chirurgie-chimiothérapie.

Diagnostic

Douleur ou tuméfaction osseuse s'accroissant rapidement. Fracture spontanée.

Explorations

1. Clichés simples : association à des degrés variables d'une ostéolyse et d'une ossification intratumorale ; rupture de la corticale ; envahissement des parties molles, avec image « en feu d'herbes ».

2. Biopsie osseuse chirurgicale.

Principales complications

Métastases, en particulier pulmonaires.

Traitement

1. Chirurgie d'exérèse la plus complète possible (exigeant parfois de sacrifier le pronostic fonctionnel), associée à une reconstruction la plus fonctionnelle possible.

2. Chimiothérapie adjuvante (méthotrexate à très forte dose associé à l'acide folinique, platine, anthracyclines) précédant ou complétant l'exérèse.

3. Éventuellement amputation, désarticulation, radiothérapie.

CHONDROSARCOME

Primitif (enfant) ou dégénérescence d'un chondrome (à tous les âges). Représente 20 % des tumeurs osseuses malignes primitives. Évolution plus lente que le sarcome ostéogénique. Pronostic dépendant de l'accessibilité des lésions à une résection chirurgicale complète.

Diagnostic

Image d'ostéolyse avec trame hétérogène contenant quelques calcifications ; rupture de la corticale et envahissement des parties molles.

Traitement

Chirurgie de résection la plus complète possible. Tumeur peu ou pas radiosensible ou chimiosensible.

SARCOME D'EWING

Syn : réticulosarcome indifférencié. Sarcome osseux à cellules rondes. Développé aux dépens de cellules d'origine neuroectodermique (parenté avec le neuroblastome). Les cellules malignes sont caractérisées par une translocation rapprochant le gène *EWS* (22q12) d'un proto-oncogène partenaire (famille ETS). Âge de prédilection : 10-25 ans. Pronostic lié à la taille et à l'extension de la tumeur : survie de plus de 50 % si localisée ou loco-régionale.

Diagnostic

1. Siège sur les ceintures et les diaphyses des os longs : prédomine sur la moitié inférieure du corps.

2. Peut faire évoquer une ostéite (fièvre).

3. Diffusion métastatique précoce : ganglions lymphatiques, os, poumons.

Explorations

1. Clichés simples, IRM : ostéolyse, avec parfois réaction périostée « en bulbe d'oignon ».

2. Biopsie chirurgicale de la tumeur.

Traitement

1. Polychimiothérapie de réduction tumorale préalable.

2. Chirurgie d'exérèse la plus complète possible, souvent mutilante, justifiant des tentatives de reconstruction orthopédiques (bassin, membres).
3. Radiothérapie, chimiothérapie post-opératoires.

OSTÉONÉCROSES ASEPTIQUES

Maladies de l'adulte, liées à la nécrose ischémique épiphysaire. Facteurs favorisants nombreux : traumatisme, corticothérapie, dyslipidémie, éthyisme chronique, maladie de Gaucher, lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, embolies gazeuses (« maladie des caissons »). Les lésions associent une diminution de l'ostéoblastose et une augmentation de la lipogénèse ; de plus, il existe fréquemment des troubles minimes de la coagulation. Ces données plaident pour l'utilisation de nouvelles voies thérapeutiques : les statines pour réduire l'adipogénèse médullaire induite par les corticoïdes, l'apport local de facteurs de croissance ou de moelle osseuse pour modifier le rapport entre adipogénèse et activité ostéoblastique. Les bisphosphonates pourraient être utiles pour ralentir l'activité ostéoclastique qui accompagne les ostéonécroses.

OSTÉONÉCROSE ASEPTIQUE DE LA TÊTE FÉMORALE

Prédominance masculine ; entre 30 et 60 ans.

Diagnostic

Fondé sur :

1. La douleur mécanique, à début typiquement brutal, parfois progressif ; limitation douloureuse modérée des mouvements.
2. Une hyperfixation scintigraphique précoce.
3. L'image radiologique (parfois retardée) : condensation arciforme à concavité supérieure, aspect « en coquille d'œuf », ligne claire sous-chondrale. L'interligne articulaire et le cotyle sont respectés.
4. Les images peuvent être précisées par la tomodensitométrie, et surtout par l'IRM, qui montre de manière précoce un signal hypointense de la région mal vascularisée. Cette image peut être présente du côté controlatéral en l'absence de symptomatologie clinique.

Évolution

Stabilisation sous traitement médical ou pincement de l'interligne avec remaniement arthrosique.

Traitement

1. Réduction de l'appui (cannes anglaises). Antalgiques. Rééducation.
2. Forage du col à un stade précoce (discuté).
3. Chirurgie en cas d'aggravation : ostéotomie de varisation, de valgisation ou de dérotation ; arthroplastie par prothèse.

I. OSTÉONÉCROSE DU CONDYLE FÉMORAL INTERNE

Sujets âgés. Risque de libération du séquestre et d'arthrose secondaire.

Diagnostic

La nécrose siège à la partie inférieure du condyle.

Traitement

Antalgiques ; curetage des lésions ; ostéotomie de valgisation.

II. OSTÉONÉCROSE DE LA TÊTE HUMÉRALE

Reproduit à la tête humérale l'aspect de l'ostéonécrose de la hanche, à laquelle elle peut être associée ; évolution vers l'arthrose omo-humérale.

Traitement

Symptomatique.

III. OSTÉONÉCROSE DU SEMI-LUNAIRE

Syn : maladie de Kienböck. Sujets jeunes ; prédominance masculine. Rôle favorisant des traumatismes. Maladie professionnelle chez les travailleurs utilisant des marteaux-piqueurs (tableau n° 69).

Diagnostic

Douleur locale spontanée et provoquée. Radiographies : densification et aplatissement du semi-lunaire ; arthrose radiocarpienne secondaire.

Traitement

Selon le stade, immobilisation, ablation ou prothèse du semi-lunaire, arthrodèse.

IV. OSTÉONÉCROSE DE LA MÂCHOIRE

Terrain d'élection : patients atteints d'une affection maligne et recevant une chimiothérapie et des corticoïdes, ou traités par bisphosphonates. La majorité des cas surviennent 1 à 6 ans après le début du traitement, après une intervention pour soins dentaires, avec souvent une ostéomyélite de la mâchoire. Les patients doivent en être informés, et la survenue d'une infection dentaire chez un patient sous bisphosphonates doit faire interrompre le traitement jusqu'à guérison de l'infection.

Diagnostic

Ulcérations gingivales ou de la muqueuse buccale qui ne guérissent pas et sont parfois la partie visible d'une nécrose osseuse beaucoup plus étendue, fréquemment associée à une infection osseuse, souvent due aux actinomycètes.

Prévention

Un examen bucco-dentaire et les soins préventifs appropriés doivent être discutés avant le traitement par les bisphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risques (cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticoïdes, mauvaise hygiène buccale...). Les soins doivent être effectués avant l'instauration du traitement, en retardant le traitement par bisphosphonates jusqu'à la cicatrisation, sauf s'il existe un risque élevé de fracture ne le permettant pas. Chez ces patients, il est conseillé de poursuivre la surveillance bucco-dentaire par un examen systématique au moins une fois par an.

MALADIE DE PAGET

Affection fréquente chez le sujet âgé, exceptionnelle avant 40 ans. Évolution lente. Caractérisée par un remaniement osseux anarchique, associant résorption et formation osseuses, habituellement multifocales. Une origine virale est évoquée depuis la mise en évidence de particules virales (paramyxovirus) dans les ostéoclastes.

Diagnostic

1. Souvent asymptomatique, découverte fortuite sur les radiographies.
2. Douleurs osseuses inconstantes.

3. Déformations osseuses avec épaississement du visage (leontiasis ossea) et incurvation, notamment des tibias.

Explorations

1. Radiographies : lésions osseuses localisées et souvent multifocales (bassin, rachis lombaire, crâne, tibia, fémur). Trame osseuse remaniée, anarchique, avec structure fibrillaire. Hypertrophie et déformations osseuses avec épaississement des corticales et incurvation de la diaphyse. Possibilité d'ostéolyse localisée (ostéoporose circonscrite du crâne).

2. Hyperfixation des os atteints en scintigraphie osseuse.

3. Forte augmentation des phosphatases alcalines et de l'hydroxyprolinurie des 24 heures.

Principales complications

Fissures et fractures osseuses ; arthropathies dégénératives proches de l'arthrose (hanche, genou) ; compression nerveuse (surdité, impression basilaire, compression médullaire) ; dégénérescence sarcomateuse (< 1 % des cas).

Traitement

Abstention dans les formes asymptomatiques. Bisphosphonates ou plus rarement calcitonine dans les formes symptomatiques ou compliquées et dans certaines localisations (crâne, rachis, cotyle, os longs des membres inférieurs).

DYSPLASIE FIBREUSE

Syn : maladie de Jaffé Lichtenstein. Caractérisée par un envahissement fibreux intéressant un os (formes monostotiques : côte, fémur, tibia, maxillaire, os occipital, humérus) ou plusieurs os (formes polyostotiques : voûte crânienne et face, bassin, rachis, ceinture scapulaire). Transformation maligne exceptionnelle.

Diagnostic

1. Découverte fortuite ou révélation par des déformations et/ou des fractures osseuses le plus souvent entre 20 et 30 ans dans les formes monostotiques et avant 10 ans dans les formes polyostotiques. Absence d'évolutivité habituellement après la fin de la croissance.

2. Parfois associée à une pigmentation cutanée (taches « café au lait ») et à une puberté précoce (avec éventuellement autres manifestations endocriniennes) dans le syndrome de Mc Cune-Albright.

Exploration

Radiographie : aspects très variables, allant d'une lésion radio-transparente (images ovalaires, contenant parfois des opacités, isolées ou groupées, de taille et de topographie très variable) à une image condensante. Les images sont d'aspect bénin, parfois soufflantes, sans envahissement des parties molles.

Traitement

Bisphosphonates éventuellement dans les formes osseuses symptomatiques.

DYSPLASIE POLYÉPIPHYSAIRE ET SPONDYLOÉPIPHYSAIRE

Chondrodysplasie d'origine inconnue atteignant les épiphyses et éventuellement les corps vertébraux. Transmission le plus souvent dominante.

Diagnostic

Déformation des membres par fragmentation des noyaux osseux et par élargissement et raccourcissement des métaphyses. Vertèbres aplaties, renflées à leur partie postérieure.

ACHONDROPLASIE

Nanisme dysharmonieux dû à un défaut de prolifération du cartilage de conjugaison. Mutations du gène du récepteur du facteur de croissance fibroblastique (FGFR3, gène en 4p16.3) Transmission autosomique dominante ; 1 cas pour 10 000 naissances.

Diagnostic

1. Membres courts (micromélie), grosse tête (macrocéphalie), tronc normal.

2. Diagnostic prénatal possible par échographie (mesure de la croissance fémorale), voire recherche des mutations sur prélèvement du trophoblaste.

Complications

Risque de sténose du canal vertébral ; compressions médullaires ; hydrocéphalie ; otite moyenne ; incurvation tibiale.

Traitement

Décevant : gain de croissance modeste avec l'hormone de croissance.

MALADIE EXOSTOSANTE

Syn : maladie de Bessel-Hagen. Chondrodysplasie génétique ; transmission autosomique dominante. Possibilité de dégénérescence maligne (2 à 4 %).

Diagnostic

Asymptomatique ou responsable de compression vasculaire ou nerveuse.

Explorations

Radiographies : excroissances ostéo-cartilagineuses multiples pédiculées ou sessiles, siégeant au voisinage du cartilage conjugal, près des épiphyses fertiles (« près du genou, loin du coude... »), et dont le développement s'arrête avec la croissance du squelette.

OSTÉOPÉTROSE

Syn : maladie d'Albers Schönberg, « maladie des os de marbre ». Dystrophie osseuse génotypique, caractérisée par une condensation du squelette et par un défaut d'activité des ostéoclastes. Mutations de plusieurs gènes impliquées, dont la majorité en 11q13.4-q13.5.

Diagnostic

1. Ostéosclérose diffuse avec élargissement des métaphyses des os longs. Risque d'aplasie médullaire et de compression des nerfs crâniens par rétrécissement des orifices osseux.

2. Diagnostic prénatal par échographie.

Traitement

Grefe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

OSTÉOPŒCILIE

Ostéopathie génotypique caractérisée par de petits îlots de condensation disséminés dans le squelette. Asymptomatique.

PYCNODYSTOSE

Syn : maladie de Toulouse-Lautrec. Dysplasie osseuse rare due au déficit lysosomal d'une protéase : la cathepsine K. Consanguinité (dans environ 30 % des cas). Il n'existe pas actuellement de traitement.

Diagnostic

Basé sur :

1. Un nanisme dystrophique (taille inférieure à 150 cm), avec anomalies cranio-faciales notamment de la dentition.

2. Des anomalies squelettiques : fractures osseuses transverses, spontanées ou pour des traumatismes minimes chez deux tiers des patients ; anomalies des extrémités et des clavicules.

3. Plus rarement, un retard mental, une scoliose, des anomalies vertébrales des apophyses postérieures et des pédicules, surtout en L5 et des spondylolisthésis.

Explorations

Mise en évidence de mutations du gène codant pour la cathepsine K.

MALADIE DE GORHAM

Maladie rare, de cause inconnue. Variété d'angiomatose caractérisée par une prolifération vasculaire, histologiquement bénigne, mais qui est responsable d'une destruction progressive d'un ou de plusieurs os contigus et des parties molles adjacentes. Évolution lentement progressive.

Diagnostic

Le symptôme le plus fréquent est la douleur, qui reste souvent modérée.

Explorations

Les radiographies montrent une ostéolyse extensive, irrégulière et inhomogène, sans réaction périostée. Pas de signe biologique spécifique.

Traitement

Mal défini : la radiothérapie, les bisphosphonates et l'interféron-alpha 2b sont proposés. Quelques cas de guérison spontanée décrits.

ARTHROPATHIES MICROCRISTALLINES

Les arthropathies microcristallines représentent une cause majeure d'arthropathie inflammatoire. Principales causes :

1. Goutte (arthrites à microcristaux d'urate monosodique).
2. Chondrocalcinose (ou « pseudo-goutte », due à la présence de cristaux de pyrophosphate de sodium dihydraté.
3. Arthropathies à microcristaux d'hydroxyapatite (phosphate de calcium).
4. Parmi les cristaux « rares », l'*oxalate de calcium* (au cours des oxaloses et chez les patients insuffisants rénaux en dialyse), le *cholestérol* (dans les inflammations articulaires chroniques, notamment de la polyarthrite rhumatoïde), les *cristaux de Charcot-Leyden* (formés de phospholipases, dans les épanchements riches en polynucléaires éosinophiles) et les *cryoglobulines* (dont les cristaux se dissolvent à 37 °C).

CHONDROCALCINOSE ARTICULAIRE

Syn : pseudo-goutte. Définie par l'incrustation des cartilages articulaires par des microcristaux de pyrophosphate de calcium. Rares formes familiales, le plus souvent à transmission autosomique dominante, liées à une anomalie du gène *ank*, responsable d'une augmentation du phosphate inorganique extracellulaire. Association avec hypomagnésémie, hyperparathyroïdie primitive (et éventuellement secondaire), hémochromatose, goutte, hypophosphatasie, et possiblement maladie de Wilson ou ochronose.

Diagnostic

Arthrite aiguë « pseudo-goutteuse » ; mono- ou polyarthrite chronique ; simples arthralgies. Atteinte rachidienne aiguë et chronique possible, et rares cas de compression médullaire par dépôt calcique, le plus souvent au rachis cervical. Fréquence des formes latentes chez les sujets âgés.

Explorations

1. Radiographies : incrustation opaque linéaire des cartilages articulaires (surtout genoux, carpes, symphyse pubienne, disques intervertébraux).
2. Présence de microcristaux de pyrophosphate de calcium dans le liquide synovial.

Traitement

1. Symptomatique : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; colchicine éventuellement dans les accès aigus. En cas de contre-indication des anti-inflammatoires non stéroïdiens, possibilité d'utilisation des corticoïdes, notamment dans les formes polyarticulaires.
2. Dans les formes récidivantes (en l'absence d'hémochromatose), le méthotrexate à la posologie de 10 à 20 mg/semaine a donné de bons résultats dans les quelques cas publiés.

ARTHROPATHIES DE L'HÉMOCHROMATOSE

Manifestations articulaires présentes dans environ 50 % des cas d'hémochromatose génétique (voir p. 641).

Diagnostic

1. Atteinte préférentielle des 2^e et 3^e articulations métacarpo-phalangiennes.
2. Aspect radiologique associant pincement articulaire, condensation et érosions sous-chondrales. Chondrocalcinose articulaire dans 30 % des cas environ.

RHUMATISME À HYDROXYAPATITE

Regroupe les différentes manifestations liées à l'existence de dépôts microcristallins d'hydroxyapatite (cristaux de phosphate de calcium basique) dans les structures tendineuses péri-articulaires.

Diagnostic

1. Périarthrite aiguë mono- ou polyarticulaire (à partir de trois localisations, on parle de maladie des calcifications tendineuses multiples).
2. Parfois véritable arthrite à cristaux d'apatite, mono ou polyarticulaire, aiguë ou chronique érosive et/ou destructive.

Explorations

Découverte de calcifications juxta-articulaires à la radiographie ; rarement destruction articulaire (« épaule sénile hémorragique » notamment).

Traitement

Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

CALCINOSE TUMORALE

Maladie rare, caractérisée par la constitution de dépôts calciques péri-articulaires, formés de cristaux d'apatite. Le mécanisme n'est pas toujours connu, mais l'élévation de la phosphatémie, responsable de l'augmentation du rapport phosphocalcique est impliquée dans les formes hyperphosphatémiques.

Deux formes : a) la forme familiale, transmise sur un mode autosomique récessif, avec découverte récentes de mutations inactivatrices sur des gènes qui gouvernent le métabolisme du phosphore ; b) la forme sporadique idiopathique ou associée à l'insuffisance rénale terminale.

Diagnostic

Les calcifications, souvent volumineuses, restent habituellement asymptomatiques, mais peuvent entraîner des complications locales : douleur et raideur articulaire, réaction inflammatoire, fistulisation cutanée, infection, compression nerveuse.

Traitement

1. Diminuer la phosphorémie (régime pauvre en phosphore, meilleur contrôle des dialyses, chélateurs du phosphore, bisphosphonates), mais donne des résultats inconstants.
2. L'exérèse chirurgicale est difficile, et les récives sont fréquentes.

MANIFESTATIONS ARTICULAIRES DE L'HÉMODIALYSE

Voir Surveillance d'un patient en hémodialyse chronique, p. 872.

GOUTTE

Voir p. 963.

ARTHROSE

Arthropathies chroniques, non inflammatoires, associant des lésions anatomiques destructrices du cartilage articulaire et des modifications de l'os épiphysaire. Seconde moitié de la vie. Peut intéresser une articulation (cause locale fréquente) ou plusieurs articulations (polyarthrose ou maladie arthrosique).

Touche surtout les articulations portantes et/ou les plus actives : hanches, genoux, pieds, interphalangiennes des doigts, trapézo-métacarpienne du pouce, rachis. Peut être favorisée par une malformation squelettique, qui modifie la répartition des pressions sur l'interligne articulaire.

Diagnostic

1. Modifications radiologiques caractéristiques :

- a) pincement localisé de l'interligne articulaire ;
- b) condensation sous-chondrale avec géodes et ostéophytes.

2. Absence de syndrome inflammatoire.

3. Survenue possible d'un épanchement non inflammatoire lors des poussées.

Traitement

Les objectifs sont de soulager la douleur, de traiter une éventuelle poussée congestive de l'arthrose, et si possible de ralentir la progression de l'arthrose.

1. Antalgiques des paliers I et II de l'Organisation mondiale de la santé ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (utilisation prolongée limitée par le risque gastrique, notamment après 65 ans). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont indiqués en cure courte pour les épisodes de poussée congestive. L'efficacité des médicaments anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente ne semble pas être nulle, mais reste discutée.

2. Infiltrations intra-articulaires de corticoïdes proposées en cas de poussée congestive. Elles sont contre-indiquées en cas d'infection locale ou générale, ou d'hypocoagulabilité. Le rapport bénéfice-risque doit être minutieusement évalué, et la répétition des infiltrations limitée.

3. Viscosupplémentation. D'efficacité discutée, peut être indiquée dans la gonarthrose, en dehors des poussées congestives.

4. Chirurgie à visée corrective d'une malformation squelettique impliquée dans la survenue de l'arthrose. Dans les formes évoluées et invalidantes, la mise en place d'une prothèse articulaire peut être indiquée.

COXARTHROSE

Arthrose de la hanche, uni- ou bilatérale. Apparaît habituellement entre 40 et 60 ans. On distingue :

1. La coxarthrose « primitive » touchant une hanche de morphologie normale.

2. La coxarthrose « secondaire » à une malformation congénitale parfois familiale (coxa valga, toit du cotyle trop court et/ou trop oblique, plus rarement protrusion acétabulaire) ou acquise (séquelle d'épiphyseolyse, de nécrose épiphysaire, de coxite), et les formes post-traumatiques.

3. La coxarthrose destructrice rapide, touchant les sujets plus âgés.

Diagnostic

1. Douleurs d'apparition progressive, lors des mouvements (marche notamment), de la région trochantérienne, de l'aîne, de la cuisse, du genou ; boiterie.

2. Limitation progressive et modérée des mouvements actifs et passifs de la hanche.

Explorations

1. Radiologie : remaniement arthrosique localisé, le plus souvent supéro-externe, parfois interne ou postéro-inférieur. Permet de rechercher une malformation du col fémoral (coxa vara, coxa valga).

2. Vitesse de sédimentation normale.

Traitement

1. Médical (formes primitives peu invalidantes et peu évolutives) : acide acétylsalicylique, anti-inflammatoires non stéroïdiens. Viscosupplémentation. Rééducation fonctionnelle. Réduction de l'appui (cannes). Réduction pondérale.

2. Chirurgical (formes secondaires ou évolutives) :

a) correction d'une éventuelle malformation : butée ostéoplastique, ostéotomie de varisation, ostéotomie du bassin de Chiari ;

b) coxarthrose évoluée : arthroplastie par prothèse.

GONARTHROSE

Arthrose du genou uni- ou bilatérale. On distingue :

1. La gonarthrose « globale ».

2. La gonarthrose « localisée » prédominant sur un compartiment : fémoro-tibial externe (rechercher un genu valgum), fémoro-tibial interne (rechercher un genu varum) ou fémoro-rotulien externe (rechercher une subluxation de la rotule).

Diagnostic

1. Douleur d'apparition progressive, entravant la marche, la montée et la descente des escaliers (arthrose fémoro-patellaire) ; boiterie.

2. Parfois épisodes d'hydarthrose.

3. Signe du rabot : sensation de frottement rugueux lors du déplacement de la rotule sur la gouttière condylienne : traduit l'arthrose fémoro-patellaire.

4. Rechercher : antécédents traumatiques (atteinte ligamentaire ou méniscale), épisodes de luxation rotulienne, genu varum ou valgum, mouvements anormaux.

Explorations

1. Radiologie : remaniements arthrosiques localisés à un compartiment ou diffus. Nécessité de clichés en incidence axiale pour rechercher une arthrose fémoro-patellaire, et une subluxation de la rotule. Cliché des grands axes des membres inférieurs (de face) pour recherche et quantification d'un genu varum ou valgum.

2. Vitesse de sédimentation normale.

3. Liquide synovial de type « mécanique » (moins de 1 000 cellules/mm³).

Traitement

1. Médical :

a) anti-inflammatoires non stéroïdiens en cure courte lors des poussées douloureuses ;

b) réduction de l'appui (cannes) et du poids corporel. Rééducation du quadriceps ;

c) éventuellement infiltrations intra-articulaires de corticoïdes (en nombre limité) ou viscosupplémentation.

2. Chirurgical :

- a) ostéotomie de varisation ou de valgisation, transposition interne de la rotule ;
- b) Hémi-arthroplastie, prothèse à glissement, prothèse totale.

ALGODYSTROPHIE

Syn : algoneurodystrophie, syndrome douloureux régional complexe de type I, syndrome de Sudeck-Leriche, ostéoporose douloureuse post-traumatique, syndrome épaule-main de Steinbrocker. Syndromes ostéo-articulaires avec déminéralisation régionale de mécanisme inconnu. Localisations les plus fréquentes : épaules, mains genoux, pieds, hanches. Évolution lentement régressive (plusieurs mois). Causes déclenchantes ou favorisantes :

1. Traumatismes ou immobilisation plâtrée.
2. Affection du système nerveux central ou périphérique ; infarctus du myocarde ou affection thoracique (syndrome épaule-main).
3. Traitement par les barbituriques, les tuberculostatiques.
4. Reste parfois de cause inconnue.

Diagnostic

1. Douleur spontanée, vive, permanente, exacerbée par les mouvements et la pression, d'intensité disproportionnée par rapport à l'événement initial. Impotence fonctionnelle parfois majeure.

2. Tuméfaction locale, érythrocyanose, hypersudation, augmentation de la chaleur locale dans les premières semaines (forme « chaude »).

3. Évolution régressive ensuite, avec parfois apparition de rétractions capsulaires (forme « froide »).

Explorations

1. Vitesse de sédimentation normale.

2. Radiographie : déminéralisation régionale inhomogène, d'aspect « moucheté » ; interlignes articulaires respectés.

3. IRM : mise en évidence de l'œdème médullaire, avec hyposignal T1, hypersignal T2 et séquence STIR.

4. Scintigraphie : hyperfixation régionale précoce et intense. Parfois hypofixation régionale isolée.

5. Une forme de l'adolescent et de l'adulte jeune peut s'exprimer sans œdème médullaire, avec une hypofixation scintigraphique et une IRM normale.

Traitement

Depuis la suppression de l'autorisation de mise sur le marché des calcitonines dans cette indication, il n'y a officiellement pas de traitement médicamenteux spécifique de l'algodystrophie. Sont utilisés divers antalgiques, et une prise en charge en physiothérapie associée à une rééducation douce, progressive et prolongée. La régression des douleurs et la récupération des mouvements normaux peuvent se poursuivre parfois sur plus d'une année. Plusieurs études ont étayé récemment l'efficacité potentielle des bisphosphonates (pamidronate, alendronate, clodronate...).

ARTHROPATHIES NERVEUSES

Troubles trophiques ostéo-articulaires apparaissant au cours de diverses affections non paralysantes du système nerveux dans lesquelles il existe des troubles de la sensibilité. Atteinte du membre inférieur dans le tabès (voir p. 1186) et du

membre supérieur (épaule surtout) dans la syringomyélie (voir p. 1193), du pied et de la main au cours de la lèpre (voir p. 806), du pied au cours des neuropathies diabétiques (voir p. 1196).

Diagnostic

Remaniement ostéo-articulaire associant destruction majeure et ostéophytose exubérante, contrastant avec l'absence de douleur.

OSTÉOCHONDROMATOSE SYNOVIALE

Métaplasie chondrale de la synoviale, aboutissant à la formation de corps étrangers cartilagineux, puis ostéo-cartilagineux intra-articulaires. Le plus souvent monoarticulaire. Siège surtout au genou, au coude, à la hanche. Doit être différenciée de l'ostéochondromatose secondaire qui apparaît parfois au cours de l'arthrose.

Diagnostic

1. Douleur mécanique et gêne fonctionnelle avec ou sans accidents de blocage.
2. Parfois perception, à la palpation, de corps étrangers mobiles.

Explorations

1. Radiologie : plusieurs corps étrangers de structure osseuse.
2. Parfois radiographie normale ou simple déminéralisation régionale : nécessité d'une arthrographie.

Traitement

Chirurgical : ablation des corps étrangers et synovectomie.

ARTHROGRYPOSE

Affection caractérisée par des raideurs articulaires multiples, non progressives, présentes à la naissance. Il existe deux formes différentes :

1. L'arthrogrypose classique (arthrogrypose multiple congénitale) associant raideurs articulaires des quatre membres, faciès particulier (visage arrondi, sans expression, avec taches angiomateuses), intelligence normale, absence d'atteinte viscérale et d'histoire familiale.
2. Les syndromes arthrogryposiques, associant raideurs articulaires et anomalies viscérales, cérébrales ou médullaires.

Traitement orthopédique.

SYNOVITE VILLONODULAIRE PIGMENTÉE

Syn : tumeur bénigne à cellules géantes articulaires, synovialome bénin, xanthome synovial. Hypertrophie villose ou nodulaire, avec coloration brune de la synoviale. Touche surtout le genou et la hanche.

Diagnostic

Monoarthropathie chronique avec douleurs modérées.

Explorations

1. Radiographie : interligne articulaire longtemps normal, épaissement des parties molles, parfois géodes épiphysaires.
2. Vitesse de sédimentation normale.
3. Ponction articulaire (liquide séro-sanglant).
4. Biopsie synoviale, arthroscopie.

Traitement

Synovectomie chirurgicale. Une synoviorthèse isotopique à l'Yttrium 90 peut être proposée, notamment dans les formes récidivantes.

PÉRIARTHRITE SCAPULO-HUMÉRALE

Dénomination rassemblant plusieurs types de lésions des structures juxta-articulaires (tendons, bourse séreuse) et/ou la capsule articulaire de l'épaule, et associant de manière variable douleurs et limitation des mouvements de l'épaule.

I. TENDINITE OU TÉNOSYNOVITE DES TENDONS DE LA COIFFE DES ROTATEURS

Syn : épaule douloureuse simple.

Diagnostic

Douleurs du moignon de l'épaule lors des mouvements actifs et contrariés ; pas de limitation des mouvements passifs.

Explorations

Radiographies : normales, ou calcification siégeant le plus souvent dans l'espace acromio-huméral.

II. CAPSULITE RÉTRACTILE

Syn : épaule gelée.

Diagnostic

Limitation des mouvements actifs et passifs ; douleurs d'intensité variable. Fait parfois partie d'un syndrome « épaule-main ».

Explorations

Radiographies : normales, ou déminéralisation « mouchetée » de la tête humérale.

III. RUPTURE DE LA COIFFE DES ROTATEURS

Syn : épaule pseudo-paralysée.

Diagnostic

Post-traumatique, ou par dégénérescence tendineuse. Perte de la mobilité active avec conservation de la mobilité passive.

Explorations

Radiographie : ascension de la tête humérale.

Arthrographie : remplissage et visualisation de la bourse sous-acromio-deloïdienne.

IV. TRAITEMENT

1. Infiltrations péri- ou intra-articulaires de corticoïdes.

2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

3. Rééducation fonctionnelle. Rarement chirurgie (acromiectomie, ablation d'une calcification tendineuse, réinsertion des tendons).

SYNDROME POLYALGIQUE IDIOPATHIQUE DIFFUS

Syn : SPID, poly-enthésopathie, fibromyalgie primitive, fibrosite. Touche surtout la femme à l'âge moyen de la vie. Association fréquente à une asthénie, à des perturbations du sommeil et à des troubles psychologiques (dépression-anxiété).

Diagnostic

1. État douloureux à prédominance axiale, mais pouvant aussi intéresser les articulations, les muscles et les insertions tendineuses périphériques.

2. S'accompagne de points anormalement douloureux à la pression dans des sites bien définis (région paravertébrale et insertions tendineuses surtout) qui constituent le critère majeur du diagnostic.

Traitement

Antalgiques ; prise en charge psychologique ; relaxation ; antidépresseurs tricycliques ; le traitement le plus « classique » est l'amitriptyline à dose très faible (administré en gouttes) au début (1 mg le soir) et en augmentant progressivement, sans dépasser la dose de 30 à 50 mg/j. Des études récentes plaident pour l'efficacité de la gabapentine et de la prégabaline.

ÉPICONDYLITE

Syn : « tennis elbow », épicondylalgie. Tendinite d'insertion des muscles épicondyliens au coude. Fréquente dans certains sports (tennis, escrime, golf).

Diagnostic

1. Douleurs de la région épicondylenne, favorisées par la répétition d'un geste.

2. Douleurs reproduites par la pression locale, et par certains mouvements de la main (préhension, extension contrariée).

3. Mobilité du coude : normale.

Traitement

Mise au repos du coude, infiltrations locales, physiothérapie.

MALADIE DE DUPUYTREN

Processus de fibrose concernant l'aponévrose palmaire moyenne, habituellement bilatéral, chez un homme plus souvent, après 50 ans. Cause inconnue, mais l'existence d'un diabète, d'une hépatopathie cirrhotique, d'une comitialité, semblent être des états prédisposants.

Diagnostic

Fondé sur la perception de nodosités indurées palmaires, puis, à un stade tardif, la rétraction aponévrotique et la flexion irréductible des doigts, débutant et dominant au bord cubital de la main.

Traitement

La corticothérapie en injection locale associée aux séances d'extension peut retarder l'heure de la résection chirurgicale. Les récives sont possibles.

CERVICALGIES

Deux tiers de la population souffriront de cervicalgies à un moment de leur vie. La fréquence maximum survient à l'âge moyen de la vie. Ne pas attribuer systématiquement la douleur à l'arthrose mise en évidence sur les radiographies, car dans une population de sujets âgés de 60 à 65 ans ayant une arthrose cervicale radiologique, 95 % des hommes et 75 % des femmes n'en souffrent pas.

Diagnostic

1. Douleur cervicale ou occipitale, augmentée par la mobilisation du cou, parfois accompagnée d'irradiations à distance : céphalées, hypoesthésie du cuir chevelu (névralgie d'Arnold), douleurs scapulaires ou brachiales, et de sensations vertigineuses.

2. Mobilité cervicale limitée.

3. Signes musculaires (contracture, sensibilité anormale à la pression).

Traitement

Antalgiques, parfois sur un traitement bref par anti-inflammatoires et une immobilisation par collier cervical, et surtout sur une prise en charge ultérieure par la rééducation des muscles cervicaux.

DORSALGIES

Les causes sont nombreuses.

1. Origine vertébrale :

a) douleurs mécaniques : déminéralisation osseuse avec tassement, troubles statiques (cyphose, scoliose), dorsalgie fonctionnelle bénigne de la femme jeune (radiographies normales) ;

b) douleurs inflammatoires : spondylodiscite, affections malignes du rachis, spondylarthrite ankylosante, tumeurs rachidiennes.

2. Douleurs dorsales d'origine viscérale : ulcère gastro-duodénal, pancréatite, anévrisme aortique, coronarite, tumeur médiastinale.

CRURALGIES

Radiculalgie L3, L4 ou souffrance du nerf crural. Moins fréquente que la sciatique. Causes :

1. Cruralgies d'origine rachidienne : causes identiques à celles des sciatiques.

2. Cruralgies tronculaires : hématome ou abcès du psoas, tumeur rétropéritonéale, tumeur du petit bassin, appendicite rétrocaecale (présence fréquente d'un psoïtis). Diabète.

Diagnostic

Douleur à la face postérieure et externe de la fesse, antérieure de la cuisse jusqu'au genou (L3), se poursuivant à la face antéro-interne de la jambe (L4). Hypoesthésie dans le même territoire ; diminution de la force du quadriceps ; diminution ou abolition du réflexe rotulien.

LOMBALGIES MÉCANIQUES

Douleurs chroniques ou épisodiques, survenant souvent à la suite d'efforts ; douleurs soulagées par le repos, aggravées par les activités.

Diagnostic

Rigidité douloureuse lombaire, point douloureux à la pression paravertébrale sur un ou plusieurs étages vertébraux.

Explorations

Radiographies : parfois normales ; pincement discal avec parfois disarthrose ; arthrose inter-apophysaire postérieure, spondylolisthésis dégénératif, s'intégrant parfois dans un syndrome trophostatique de la post-ménopause avec obésité, cyphose dorsale et hyperlordose lombaire.

Traitement

1. Lombalgies aiguës : repos en décubitus ; anti-inflammatoires non stéroïdiens, infiltrations épidurales de corticoïdes.
2. Lombalgies rebelles : massages, corset plâtré.
3. Lombalgies chroniques : lombostat en coutil baleiné.

LOMBO-SCIATIKES PAR HERNIE DISCALE

Compression radiculaire L5 ou S1, par une hernie L4-L5 ou L5-S1, liée à une fissuration du disque intervertébral.

Diagnostic

Fondé sur :

1. Topographie de la douleur :
 - a) sciatique L5 (hernie discale L4-L5) : douleur de la fesse, face postérieure de cuisse, face antéro-externe de jambe, en avant de la malléole externe, dos du pied, gros orteil ;
 - b) sciatique S1 (hernie L5-S1) : fesse, face postérieure de cuisse et de jambe, en arrière de la malléole externe, bord externe du pied vers le cinquième orteil.
2. Caractères de la douleur : apparition après un effort, calmée par le décubitus, majorée par la toux et la défécation, réveillée par la *manœuvre de Lasègue* (lors de l'élévation du membre inférieur) et par la pression sur l'espace interlaminaire correspondant (*signe de la sonnette*).
3. Épisodes antérieurs comparables, ou lombalgies récidivantes.
4. Raideur rachidienne lombaire avec souvent attitude anormale du rachis « en baïonnette » ou en cyphose.
5. Anomalies de l'examen neurologique : hypoesthésie radiculaire, déficit moteur (relevateurs du pied et des orteils dans l'atteinte L5 empêchant la marche sur les talons ; muscles de la loge postérieure de jambe dans l'atteinte S1, empêchant la marche sur la pointe des pieds), abolition ou diminution du réflexe achilléen dans l'atteinte S1.

Explorations

1. Radiographies : diminution globale de la hauteur du disque (L4-L5 pour la radiculalgie L5, et L5-S1 pour la radiculalgie S1) ; bâillement électif postérieur ou latéral du disque, sensibilisé par les épreuves dynamiques. Radiographies parfois normales.
2. En cas de doute : tomodensitométrie, sacroradiculographie (exceptionnellement) ; parfois discographie ou imagerie par résonance magnétique.

Principales complications

Sciatique hyperalgique, sciatique paralysante, syndrome de la queue de cheval, avec troubles sphinctériens.

Traitement

1. Repos au lit strict ; anti-inflammatoires non stéroïdiens ; antalgiques ; infiltrations épidurales de corticoïdes. Lombostat plâtré au décours.
2. Chimionucléolyse.
3. Chirurgie : ablation de la hernie et curetage discal en cas d'échec du traitement médical bien conduit pendant 2 à 3 mois ; y recourir d'urgence pour certaines complications (sciatique hyper-algique ou paralysante).

**LOMBALGIES ET SCIATIQUES
« INFLAMMATOIRES »****Diagnostic**

Évolution d'une seule tenue avec aggravation progressive, chez un malade sans antécédents rachidiens ; douleurs non calmées par le décubitus, réveillant la nuit.

Principales causes

1. Spondylarthrite ankylosante (voir p. 1100).
2. Spondylodiscite (voir p. 1131).
3. Lésion vertébrale tumorale (métastase, myélome) : condensation, ostéolyse avec ou sans tassement vertébral (intérêt du scanner, de la scintigraphie si les radiographies sont normales).
4. Tumeur intrarachidienne (neurinome, méningiome) : radiographies souvent normales, hyperprotéinorachie, diagnostic à la saccoradiculographie, au scanner ou à l'IRM.
5. Méningoradiculite (maladie de Lyme, voir p. 778) : antécédent de piqûre de tique, hypercellularité et hyperprotéinorachie à l'examen du liquide céphalorachidien.
6. Parfois compression dans les parties molles : anévrisme artériel, tumeur du petit bassin, de la fesse, de la cuisse.

NÉURALGIE CERVICO-BRACHIALE

Souffrance d'une ou de plusieurs racines nerveuses cervicales innervant le membre supérieur. Touche surtout les sujets autour de 50 ans, les femmes plus que les hommes. Le rôle de l'arthrose cervicale, des traumatismes et des micro-traumatismes est important. Causes : lésions dégénératives, hernie discale, métastase osseuse, spondylodiscite infectieuse, neurinome, syringomyélie.

Diagnostic

1. Crise parfois précédée de signes rachidiens précurseurs (douleurs cervicales, torticolis, raideur douloureuse de la nuque).
2. Début de la douleur aiguë en cas de hernie discale ou progressif pour les lésions dégénératives. La douleur est souvent intense, avec une composante nocturne.
3. Le trajet douloureux dépend de la racine atteinte, dont l'élongation la réveille :
 - a) C5 : face externe de l'épaule et du bras (sans dépasser le coude) ;
 - b) C6 : face externe de l'épaule, du bras, de l'avant-bras jusqu'au pouce et à l'index ;

c) C7 : épaule, partie médiane du bras, de l'avant-bras, jusqu'au médius ;

d) C8 : partie interne du bras, de l'avant-bras, jusqu'aux 4^e et 5^e doigts.

4. Des paresthésies accompagnent souvent la douleur, qui irradie parfois vers la poitrine. Il existe parfois une diminution de la sensibilité, une abolition des réflexes ostéo-tendineux et rarement une diminution de la force motrice dans le territoire de la racine lésée.

5. Limitation des mouvements du cou.

6. Un tableau clinique proche peut être la conséquence d'une compression des troncs nerveux du plexus cervical d'origine musculaire (*syndrome des scalènes*) ou osseuse (*syndrome du défilé costo-claviculaire*).

Explorations

1. Les radiographies peuvent montrer des modifications arthrosiques, un pincement discal ou d'autres anomalies dans les névralgies « symptomatiques ».

2. Ces images peuvent être précisées par l'examen tomodensitométrique ou l'IRM en cas de doute ou d'évolution inhabituelle.

Traitement

1. Dans les névralgies cervico-brachiales liées aux lésions arthrosiques, le traitement repose sur le repos, les antalgiques, le myorelaxants, un traitement anti-inflammatoire sur une période limitée et éventuellement le port d'un collier cervical.

2. En cas de hernie discale, un traitement corticoïde peut être prescrit initialement.

SYNDROME DU CANAL LOMBAIRE ÉTROIT

Souffrance des racines de la queue de cheval comprimées dans un canal spinal dont les dimensions sont réduites, de manière congénitale, et/ou par remaniement arthrosique des disques et des articulations inter-apophysaires postérieures.

Diagnostic

1. Claudication intermittente radiculaire, intéressant plusieurs racines de la queue de cheval, de manière habituellement bilatérale (douleur radiculaire apparaissant à la marche, et s'atténuant en quelques minutes à l'arrêt).

2. Parfois troubles génito-sphinctériens.

Explorations

1. Ponction lombaire difficile, parfois « blanche ».

2. Rétrécissement du canal spinal parfois évoqué sur les radiographies et les tomographies ; confirmation par sacroradiculographie, scanner, et surtout IRM.

Traitement

Chirurgical : laminectomie décompressive ; éventuellement nucléolyse si participation discale et contre-indication chirurgicale.

SPONDYLODISCITES INFECTIEUSES

Évolution aiguë ou subaiguë. Touche le plus souvent un seul étage. Origine tuberculeuse, staphylococcique, brucellienne, typhique, ou secondaire à une septicémie (Staphylocoque doré ou bacille Gram négatif).

Diagnostic

1. Douleur progressive, permanente, nocturne, et raideur rachidienne localisée.
2. Fièvre, asthénie, amaigrissement.
3. Notion d'une infection tuberculeuse ou d'une porte d'entrée infectieuse.

Explorations

1. Radiologie : pincement global du disque avec flou, érosion et géodes des plateaux vertébraux adjacents. Opacité paravertébrale d'un abcès parfois (tuberculose surtout). Images précisées si besoin par l'IRM.
2. Vitesse de sédimentation augmentée.
3. Ponction ou ponction-biopsie discale ; exceptionnellement abord chirurgical.

Principales complications

Compressions radiculaires ou médullaires, abcès à distance et fistulisation, métastases septiques.

Traitement

1. Antibiothérapie adaptée au germe et prolongée (au moins 3 mois).
2. Immobilisation (lit dur, coquille plâtrée).
3. Traitement chirurgical des compressions neurologiques, des abcès éventuels.

FRACTURE DE FATIGUE

Fissure osseuse, survenant sur un os sain, le plus souvent sous l'influence d'un surmenage mécanique inhabituel, sans traumatisme. Touche les adultes jeunes et les sujets ayant dépassé la cinquantaine. Localisations : surtout les métatarsiens, le tibia, le péroné, le col du fémur, le bassin, les côtes.

Diagnostic

Douleur localisée, apparue au décours d'une activité inhabituelle.

Explorations

1. Radiographie : parfois normale au début ; fissure osseuse ; apparition secondaire d'une image de cal osseux.
2. Scintigraphie : hyperfixation localisée précoce.

Traitement

Immobilisation temporaire ou mise en décharge du segment du membre concerné.

Tsunami

Lésions traumatiques des membres, du tronc et du crâne

par L. Sedel

GÉNÉRALITÉS SUR LES ENTORSES

I. ENTORSE BÉNIGNE

Distension ligamentaire simple.

Diagnostic

Douleur exquise à l'étirement, avec points douloureux à l'insertion ligamentaire ; œdème important.

Traitement

Elle guérit simplement, soit avec infiltration ligamentaire d'anesthésique, soit par immobilisation de 2 à 3 semaines.

II. ENTORSE GRAVE

Rupture ligamentaire.

Diagnostic

Se reconnaît à l'existence d'un mouvement anormal et, sur un cliché pris en position forcée, d'un bâillement articulaire.

Traitement

Une immobilisation plâtrée, prolongée 4 à 6 semaines, peut apporter la cicatrisation du ligament, mais la réparation chirurgicale est souvent préférable surtout chez un sportif.

GÉNÉRALITÉS SUR LES FRACTURES

Diagnostic

Basé sur :

1. La douleur spontanée très vive au niveau du trait de fracture.
2. La déformation locale dès qu'il y a un déplacement suffisant.
3. Souvent la perception, involontaire, d'une mobilité anormale du foyer de fracture lors de l'examen le plus prudent.
4. Parfois l'apparition secondaire d'une ecchymose caractéristique.
5. Un seul de ces symptômes impose un cliché radiographique qui peut seul affirmer une fracture sans déplacement.
6. Ne jamais omettre de rechercher des complications associées : lésions vasculaires, nerveuses, cutanées.

Examens radiographiques

1. Diaphyses : clichés de face et de profil prenant toujours la totalité du segment de membre et les articulations voisines.

2. Épiphyèses et articulations : cliché de face, cliché de profil vrai de l'articulation (c'est-à-dire à l'épaule « profil axillaire »), clichés de trois quarts dans certains cas, en particulier à la hanche.

3. Côtes : intérêt de clichés obliques pour explorer la partie moyenne de l'arc costal, mal vue sur le cliché de thorax de face.

4. Rachis : dans tous les cas, clichés de face et de profil, centrés ; en cas de luxation, clichés de trois quarts ; pour l'odontoïde : le cliché de face se prend bouche ouverte ; pour la 7^e vertèbre cervicale, le cliché de profil ne la montre que si on abaisse fortement les épaules pendant la prise du cliché.

5. En cas de fractures complexes, de l'épaule, du rachis, de la hanche, du calcanéum, du coude... faire aussi un scanner. Les images actuelles avec reconstruction 3D sont particulièrement intéressantes. On complète aussi souvent avec une IRM pour mieux voir l'état des parties molles.

Traitement

Doit être entrepris en milieu spécialisé.

1. Réduction, éventuellement en urgence pour éviter des complications cutanées ou vasculaires.

2. Indication opératoire d'ostéosynthèse secondaire habituelle.

3. La rééducation qui suit la période d'immobilisation doit être uniquement active, mettant en jeu la contraction volontaire de tous les groupes musculaires, sans jamais essayer de forcer le jeu d'une articulation encore enraidie et douloureuse.

FRACTURE OUVERTE

C'est une fracture compliquée : le danger est l'infection de l'os et des parties molles. Le pronostic est fonction de la rapidité du traitement et de sa qualité.

Traitement

1. S'il y a issue d'os à l'extérieur, ne jamais céder à la tentation de le rentrer : appliquer un pansement stérile et immobiliser le membre brisé dans une attelle.

2. Surtout faire appel à un chirurgien : l'intervention consiste en un nettoyage chirurgical de la plaie, une réduction et une immobilisation de la fracture.

3. Ne pas oublier la séro-anatoxinothérapie antitétanique. Toujours entreprendre un traitement antibiotique.

DÉLAIS DE MOBILISATION DES FRACTURES LES PLUS FRÉQUENTES

La consolidation d'une fracture est un phénomène progressif auquel on ne peut assigner de délai précis. Dans le tableau 178 sont indiqués les délais habituels de mobilisation (membre supérieur) et remise en charge progressive (membre inférieur).

Tableau 178. — *Fractures : temps de mobilisation (membre supérieur) et de remise en charge progressive (membre inférieur).*

	FRACTURE	TRAITEMENT ORTHOPÉDIQUE SEUL	OSTÉOSYNTHÈSE
Membre supérieur (mobilisation)	Clavicule	4 semaines	Exceptionnelle
	Humérus ext sup diaphyse ext inf	2-3 semaines 6-10 semaines Exceptionnel	1 ^{re} semaine 1-2 semaines 1 ^{re} semaine
	2 os de l'avant-bras adulte enfant	Exceptionnel 8 semaines	12-16 semaines Exceptionnelle
	Radius ext inf	4-6 semaines	4-6 semaines
	Scaphoïde	8-16 semaines	6 semaines
	Métacarpien	4 semaines	1 ^{re} semaine
Membre inférieur (mise en charge)	Fémur col	Exceptionnel	Prothèse : 1 semaine Ostéosynthèse : 1-12 semaines*
	diaphyse ext inf	Rare Exceptionnel	1-12 semaines 3 mois
	Tibia ext sup diaphyse bimalléolaire	8-12 semaines 1-12 semaines* 6-8 semaines	8-12 semaines 1-12 semaines* 6-8 semaines
	Calcanéum	3 semaines	3 semaines

* Selon la méthode thérapeutique utilisée. Abréviations : ext : extrémité ; sup : supérieure ; inf : inférieure.

LÉSIONS TRAUMATIQUES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR LE PLUS SOUVENT MÉCONNUES

Tableau 179. — *Lésions traumatiques de l'appareil locomoteur le plus souvent méconnues.*

	DIAGNOSTIC SOUVENT PORTÉ	SIGNE DEVANT ATTIRER L'ATTENTION	EXAMEN UTILE AU DIAGNOSTIC
Luxation acromio-claviculaire peu déplacée	Contusion de l'épaule	« Touche de piano » au niveau de l'articulation acromio-claviculaire	Clichés comparatifs des deux épaules
Luxation postérieure de l'épaule	Contusion de l'épaule	Rotation interne irréductible du bras	Cliché de « profil axillaire » de l'épaule
Fracture de Monteggia	Fracture isolée du cubitus	Aucun	Cliché de l'avant- bras prenant le coude, révélant la luxation du radius
Fracture du scaphoïde	Entorse du poignet	Point douloureux dans la tabatière anatomique	Scanner du poignet

Tableau 179. — Lésions traumatiques de l'appareil locomoteur le plus souvent méconnues. (suite)

	DIAGNOSTIC SOUVENT PORTÉ	SIGNE DEVANT ATTIRER L'ATTENTION	EXAMEN UTILE AU DIAGNOSTIC
Luxation rétro-lunaire du carpe	Entorse du poignet	Importance de l'impotence, douleurs dans les doigts (irritation du nerf médian)	Lecture attentive du cliché de profil du poignet montrant la luxation + scanner
Fracture engrenée du col du fémur	Contusion de la hanche	Aucun	Cliché systématique des hanches douloureuses après traumatisme
Luxation traumatique de la rotule spontanément réduite	Entorse ou contusion du genou	Douleur au bord interne de la rotule	Cliché en incidence fémoro-patellaire
Fracture de l'astragale non déplacée	Entorse du cou-de-pied	Aucun	Clichés du pied : incidence dorso-plantaire et profil
Fracture de l'odontoïde sans troubles neurologiques	Contusion du cou	Aucun	Cliché de profil centré sur C1-C2 et de face, bouche ouverte. Scanner et IRM
Fracture-luxation de C7 sans troubles neurologiques	Contusion du cou	Aucun	Cliché du cou de profil en abaissant fortement les épaules pour dégager C7. Scanner et IRM
Rupture du tendon d'Achille	Entorse de la cheville	Impossibilité de se mettre sur la pointe du pied	Signe de Campbell-Thomson (voir p. 1148)
Rupture isolée du ligament croisé antérieur du genou	Entorse bénigne du genou	Aucun	Mouvement de tiroir antérieur à 20° de flexion
Luxation traumatique de la rotule spontanément réduite	Entorse du genou	Pas de signes ligamentaires	Douleur au bord interne de la rotule. Rotule très mobile dans le plan transversal
Entorse grave du rachis cervical	Traumatisme bénin du cou	Aucun	Clichés de profil du rachis cervical en flexion et en extension

FRACTURE DE LA CLAVICULE

Fracture bénigne exceptionnellement compliquée de lésions vasculo-nerveuses (vaisseaux axillaires et plexus brachial) ou pleurales (atteinte du dôme pleural).

Traitement

1. La réduction est habituellement aisée, en portant l'épaule, donc le fragment externe, en haut, en dehors et en arrière.

2. La contention est très difficile à réaliser : méthode classique de Couteaud (blessé couché, l'épaule débordant en porte à faux en dehors du lit). En pratique, utiliser soit un bandage en forme de 8, soit la simple écharpe de Mayor.

3. L'indication d'une ostéosynthèse par plaque est exceptionnelle.

LUXATION ACROMIO-CLAVICULAIRE

Lésion assez fréquente, surtout chez les sportifs.

Traitement

1. Dans le cas le plus fréquent, limité à une subluxation de la clavicule vers le haut, la guérison est obtenue simplement par immobilisation en écharpe pendant quelques jours. Ne pas chercher à réduire et accepter une saillie claviculaire inesthétique.

2. Seules les luxations à grand déplacement justifient une réduction et une contention chirurgicales.

LUXATIONS DE L'ÉPAULE

I. LUXATION ANTÉRO-INTERNE

La plus fréquente des luxations. Peut se compliquer de paralysie du nerf circonflexe, de fractures parcellaires associées. Cela rend nécessaire un examen clinique complet du membre supérieur et un cliché avant toute réduction.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'attitude du bras en abduction irréductible.

2. Le vide sous-acromial.

3. Rechercher soigneusement, avant toute réduction, une paralysie du circonflexe sur la perte de sensibilité de la partie externe du moignon de l'épaule et la perte de contraction active du deltoïde.

Traitement

1. La réduction peut parfois se faire précocement, sans anesthésie, soit par traction sur le bras en légère abduction, soit par la manœuvre de Kocher (réduction progressive de l'abduction du bras, puis rotation externe) exécutée très prudemment. Sinon, l'anesthésie générale permettra une réduction aisée qui sera contrôlée par des clichés.

2. Chez le sujet jeune, le risque est la récurrence dans les mois ou les années qui suivent, de la luxation pour des accidents de plus en plus minimes. Le traitement est alors chirurgical.

3. Chez le sujet âgé, une raideur douloureuse de l'épaule peut persister longtemps.

II. LUXATION POSTÉRIEURE

Beaucoup plus rare. Elle se voit surtout au cours de crises convulsives (comitialité, électrochoc).

Diagnostic

1. Attitude en rotation interne irréductible.

2. Le cliché de face de l'épaule ne permet pas d'affirmer le diagnostic ; un cliché de profil vrai (profil axillaire) est nécessaire et montre la tête en arrière de la glène.

3. Si un doute persiste ou si le cliché de profil strict ne peut être réalisé, il faut demander un scanner.

Traitement

Réduction sous anesthésie générale et immobilisation de l'épaule en rotation externe.

III. LUXATIONS ANCIENNES

Sont souvent bien supportées. Leur reposition sanglante est difficile et pas toujours couronnée de succès.

FRACTURE DE L'EXTRÉMITÉ SUPÉRIEURE DE L'HUMÉRUS

Se voient surtout chez les sujets âgés.

I. FRACTURES DU COL CHIRURGICAL

Extra-articulaires, de bon pronostic quant à la récupération de la mobilité scapulo-humérale.

Traitement

1. Quand elles sont engrenées, la simple immobilisation, dans un bandage coude au corps pendant 2 à 3 semaines, suffit à rendre l'épaule assez indolente pour commencer la rééducation.

2. En cas de déplacement important, la réduction sous anesthésie générale est nécessaire. Son échec peut conduire à la réduction opératoire avec ostéosynthèse.

II. FRACTURES ARTICULAIRES

Elles détachent la tête humérale d'une part, le trochiter et parfois le trochin de l'autre. Non réduites, elles aboutissent à une désorganisation des surfaces articulaires, d'où un enraidissement de la scapulo-humérale. Mais la mobilité scapulo-thoracique y supplée en partie et peut suffire en particulier chez des personnes âgées.

Traitement

1. Chez le sujet jeune, la réduction chirurgicale doit être tentée pour permettre une réduction correcte et une mobilisation rapide.

2. Chez le sujet âgé et dans les fractures complexes, il vaut mieux mettre d'emblée une prothèse humérale simple.

SYNDROME DE VOLKMANN

Rétraction ischémique des fléchisseurs des doigts. Elle est la conséquence d'un syndrome des loges de l'avant-bras non traité. Habituellement associée à une atteinte des nerfs de l'avant-bras, elle aussi d'origine ischémique. Elle s'observe surtout après fracture de l'extrémité inférieure de l'humérus chez l'enfant et dans toutes les compressions directes des muscles fléchisseurs : hématome d'une fracture, contusion de l'avant-bras ou surtout plâtre circulaire trop serré.

Diagnostic

1. Doit être fait dans les heures qui suivent sur des signes d'alarme : douleurs vives, doigts inertes, insensibles, violacés ou froids. Ces signes imposent, de toute urgence, la levée de la compression (ablation du plâtre), prise des pressions avec un manomètre et éventuellement ouverture chirurgicale des aponévroses qui peut encore éviter l'ischémie irréversible à un stade précoce.

2. La rétraction elle-même s'installe dans les semaines suivantes, cependant que les paralysies, précocement apparues, peuvent régresser de façon importante.

3. Au stade de séquelles, le diagnostic est fait sur la griffe des doigts (hyperextension de la métacarpo-phalangienne, flexion des interphalangiennes), partiellement réductible par mise en flexion du poignet (qui, dans les cas les plus graves, peut lui aussi garder une flexion irréductible). Une évaluation des paralysies complète l'examen.

Traitement

Allongement des muscles rétractés s'ils restent contractiles (désinsertion des fléchisseurs). Éventuellement, transplantations tendineuses en cas de paralysies.

FRACTURE DE L'OLÉCRÂNE

S'il y a déplacement, elle doit être opérée par cerclage ou vissage du fragment. Peut laisser une raideur partielle du coude.

LUXATION DU COUDE

Syn : pronation douloureuse. Se voit surtout chez l'enfant entre 18 mois et 3 ans.

Diagnostic

1. Saillie de l'olécrâne en arrière, avec perte des rapports normaux des trois saillies osseuses du coude : olécrâne, épitrochlée, épicondyle (comparer avec le côté sain, mis dans la même position de flexion que le côté traumatisé).

2. Vérifier le pouls radial, la mobilité des doigts.

Traitement

La réduction est en général facile, parfois sans anesthésie : tourner la paume de la main en avant (supination), en même temps, replier l'avant-bras sur le bras. Toujours la vérifier par des clichés. Immobilisation de 12 à 15 jours. Jamais de massages, mais rééducation active assistée.

FRACTURE DES DEUX OS DE L'AVANT-BRAS

Fréquente chez l'enfant. À côté des fractures « sous-périostées » ou « en bois vert », facilement réduites par manœuvres externes, existent aussi des fractures à grand déplacement, comparables à celles de l'adulte, et pouvant nécessiter l'intervention chirurgicale. Chez l'adulte, elles sont rares, atteignant soit le radius ou le cubitus seul, soit plus souvent les deux. Devant une fracture du cubitus isolée, toujours penser à la fracture de Monteggia (voir ci-dessous).

Traitement

1. L'ostéosynthèse par des plaques est en règle générale nécessaire pour obtenir une réduction exacte, seul garant d'une bonne récupération de la pronosupination. Elle est délicate. Les pseudarthroses ne sont pas rares.

2. Dans l'immobilisation plâtrée, ne jamais utiliser de plâtre circulaire : toujours le fendre sur le bord cubital du poignet et de l'avant-bras.

FRACTURE DE MONTEGGIA

Fracture du tiers supérieur du cubitus associée à une luxation de la tête radiale, le plus souvent en avant.

Attention ! Pour ne pas méconnaître la luxation du radius, tout cliché d'une fracture de l'avant-bras doit prendre le coude, tant de face que de profil, et, chez l'enfant, on doit toujours radiographier les 2 coudes pour comparer.

Traitement

La réduction de la tête radiale se fait en même temps qu'on réduit la fracture du cubitus, mais l'instabilité est fréquente. L'ostéosynthèse est très souvent indiquée.

FRACTURE DE L'EXTRÉMITÉ INFÉRIEURE DU RADIUS

Fracture de Pouteau-Colles. C'est la fracture la plus fréquente.

Diagnostic

1. Basé sur la déformation en dos de fourchette de l'extrémité inférieure de l'avant-bras, et sur la déviation de la main en dehors. Cependant, la déformation peut être masquée par l'œdème.

2. Il faut toujours obtenir un cliché de face et de profil avant d'affirmer qu'il ne s'agit que d'une contusion du poignet.

Complications

Cal vicieux si la réduction a été incomplète ou si le déplacement s'est reproduit. Il peut être bien toléré mais s'il retentit sur la pronosupination et provoque des douleurs au niveau de la tête cubitale, une résection de celle-ci peut être utile.

Traitement

La plupart des fractures sont actuellement opérées.

1. Pour les fractures simples, brochage par deux ou trois broches.

2. Pour les fractures plus complexes, utilisation de fixateur externe et/ou des plaques.

3. Immobilisation de 30 jours au moins, avec rééducation immédiate des doigts.

FRACTURE DU SCAPHOÏDE

Certaines pseudarthroses sont longtemps bien supportées, mais ceci ne doit pas faire renoncer à traiter activement les fractures récentes.

Diagnostic

Risque d'être méconnue faute de radiographies, car ses signes fonctionnels sont discrets (toujours y penser en cas de douleur externe du carpe, ou lors de la mobilisation axiale du pouce), ou encore faute de pratiquer les radiographies en incidence oblique qui seules peuvent montrer certains traits de fracture. Un scanner est souvent utile.

Traitement

Les fractures déplacées sont généralement opérées et fixées par une vis. Pour les autres, un plâtre de 3 mois prenant le premier métacarpien est nécessaire.

LUXATION DU SEMI-LUNAIRE

Beaucoup plus rare. Elle pose aussi un problème de lecture radiographique délicat.

Diagnostic

Elle n'entraîne pas de déformation évidente. Le diagnostic ne peut être posé que sur une radiographie de profil strict du poignet. Au moindre doute, obtenir un scanner. Une fracture du scaphoïde à grand déplacement peut être associée à la luxation.

Traitement

La réduction orthopédique n'est pas toujours suivie de succès. L'intervention est alors nécessaire. L'ostéosynthèse d'une fracture du scaphoïde associée stabilise le carpe.

FRACTURE DE LA BASE DU PREMIER MÉTACARPIEN

C'est la fracture des boxeurs. Dans la fracture de Bennett, à la fracture de la base du 1^{er} métacarpien s'associe une luxation vers le haut de l'ensemble de l'os, qui diminue les possibilités d'écartement du pouce.

Traitement

Le brochage fixant la réduction est préférable au plâtre simple, dans lequel la luxation peut se reproduire.

FRACTURES DES MÉTACARPIENS ET DES PHALANGES

Peuvent laisser des séquelles gênantes par raideur ou déviation du doigt, si le traitement n'est pas particulièrement précis.

Traitement

Si la réduction orthopédique ne paraît pas parfaite, l'ostéosynthèse par broche le plus souvent ou plaque est nécessaire.

PLAIES DE LA MAIN

Si beaucoup sont superficielles et bénignes, elles peuvent être plus profondes qu'il n'y paraît (piqûres ou coupures en particulier) et comporter alors des lésions tendineuses ou nerveuses dont la méconnaissance aurait les plus graves conséquences. Seul l'examen clinique attentif et complet permet de soupçonner ces lésions ; il guidera l'exploration, puis la réparation chirurgicale, toujours au bloc opératoire.

I. LÉSIONS NERVEUSES

Diagnostic

Se reconnaissent à une zone d'anesthésie dont la topographie est caractéristique (tronc du médian, du cubital, une ou plusieurs branches digitales ou collatérales) (voir Topographie sensitive de la main, p. 1155).

Traitement

Elles pourront habituellement être réparées en urgence par suture (ou même greffe), avec des résultats souvent bons. Se rappeler la gra-

tivité fonctionnelle des anesthésies pulpaire qui rendent le doigt pratiquement inutilisable.

II. LÉSIONS TENDINEUSES

Diagnostic

1. Lésions des extenseurs au dos de la main et des doigts responsables d'attitudes vicieuses caractéristiques fonction du siège de la section :

a) au dos de la main et de la métacarpo-phalangienne : flexion de l'ensemble du doigt, pas d'extension active de la première phalange ;

b) au dos de l'articulation P1-P2, déformation en boutonnière : flexion de l'articulation P1-P2 et extension de P2-P3 ;

c) à l'insertion sur P3, doigt en maillet (mallet-finger) : flexion de l'articulation P2-P3.

2. Lésions des tendons fléchisseurs :

a) pour les fléchisseurs profonds, impossibilité de fléchir P3 sur P2 ;

b) pour les superficiels, impossibilité de fléchir P2 sur P1, P3 restant étendue ;

c) si les deux tendons sont interrompus, les deux déficits s'ajoutent (noter que la flexion de P1 persiste, car elle est assurée par les muscles interosseux).

Traitement

Les réparations tendineuses obéissent à des règles chirurgicales précises. Leur rééducation est lente. Des séquelles sont fréquentes.

III. PLAIES ARTICULAIRES

Elles peuvent se compliquer de redoutables arthrites.

Leur nettoyage et la fermeture de l'articulation doivent se faire sous anesthésie, en y associant une antibiothérapie.

PANARIS

Les infections de la main et des doigts doivent être traitées avec beaucoup de soin car, dès qu'il s'agit d'un panaris profond, l'avenir fonctionnel du doigt est en jeu.

I. PANARIS SUPERFICIELS

Furoncle du dos du doigt, lymphangite, panaris phlycténulaire (en particulier péri-unguéal) guérissent avec des soins locaux simples (bains antiseptiques, incision de la phlyctène). Mais, ils peuvent cacher un panaris pulpaire profond, reconnu aux signes généraux et surtout à l'intensité de la douleur insomnante, à la perte de la souplesse normale de la pulpe.

II. PANARIS PROFONDS

Diagnostic

1. L'atteinte de la gaine des fléchisseurs est marquée en principe par l'attitude du doigt en crochet irréductible, car l'extension est extrêmement douloureuse (mais si la gaine est ouverte, ce signe peut manquer), et par la douleur provoquée par la pression du cul-de-sac supérieur de la gaine (à la paume ou au poignet selon qu'il s'agit d'un doigt médian ou latéral).

2. L'atteinte ostéo-articulaire primitive est marquée par une raideur douloureuse de l'articulation atteinte et, sur les clichés, par un pincement articulaire.

Traitement

1. Excision des tissus infectés et nécrosés sous anesthésie générale et sous garrot.

2. Antibiothérapie adaptée aux germes. En cas d'atteinte ostéoarticulaire, la perte de l'articulation est trop souvent inévitable malgré le nettoyage, l'immobilisation et l'antibiothérapie.

FRACTURES DU BASSIN

Seules importent les fractures complètes, verticales, de l'arc antérieur ou postérieur ou des deux (double fracture verticale de Malgaigne), ou bien les disjonctions symphysaire et sacro-iliaque.

Principales complications

1. Choc et hémorragie interne (hématome rétropéritonéal), qui peuvent être très sévères, voire mortels.

2. Lésions de l'appareil urinaire : déchirure vésicale sous- ou intrapéritonéale, rupture de l'urètre membraneux.

Traitement

1. En l'absence de complications urinaires, les fractures verticales seront réduites par traction continue forte sur le membre inférieur ; même s'il persiste un petit chevauchement, la consolidation est régulière avec un bon pronostic fonctionnel. Les disjonctions pubiennes seront réduites par rapprochement des deux ailes iliaques ; l'emploi d'un fixateur externe placé à la partie antérieure des crêtes iliaques est plus efficace et plus confortable que celui de la sangle de compression. L'ostéosynthèse directe est parfois indiquée. Des techniques de vissage radioguidé pour les fractures associées de l'aileron sacré sont couramment pratiquées.

2. Dans les fractures peu déplacées, rééducation immédiate, lever précoce et appui aussitôt que possible (15 à 20 jours).

3. Intervenir d'urgence en cas de déchirure vésicale (suture et sonde à demeure) ou de lésions associées du rectum (anus iliaque temporaire indispensable).

4. En cas de rupture de l'urètre, essai de cathétérisme (externe ou bipolaire après cystostomie) pour obtenir la cicatrisation sur sonde à demeure. En cas d'échec, cystostomie et réparation secondaire de l'urètre.

FRACTURES DU COTYLE ET LUXATION DE LA HANCHE

Lésions graves, fréquentes lors des accidents de la voie publique.

Diagnostic

1. Elles associent habituellement une luxation de la tête fémorale, presque toujours en arrière, et une fracture du cotyle. Seuls de bons clichés de la hanche (de face et en incidences obliques) permettent un diagnostic précis.

2. Dans les polytraumatismes graves des accidents de la route, les fractures-luxations peuvent être méconnues si on ne pratique pas systématiquement une radiographie du bassin.

3. Un scanner permet de mieux décrire les traits de fracture et les déplacements.

Traitement

1. De la luxation :

a) Réduction d'urgence sous anesthésie générale par traction sur la cuisse, fléchie à angle droit sur le bassin (contrôle radiographique immédiat). Si la réduction est instable, appliquer une traction continue trans-tibiale et prévoir l'ostéosynthèse de la fracture du cotyle par un chirurgien spécialisé. L'interposition d'un fragment osseux entre tête et cotyle nécessite l'ablation de celui-ci par voie sanglante. Sinon, rééducation précoce et reprise de l'appui vers le 2^e jour.

b) Dans les luxations anciennes (soit réduction incomplète, soit nécrose ischémique de la tête fémorale), l'arthroplastie (prothèse totale) reste une solution de secours.

2. De la fracture du cotyle :

L'ostéosynthèse du cotyle, nécessaire quand les surfaces articulaires de la hanche sont gravement altérées, est particulièrement difficile.

FRACTURES DU COL DU FÉMUR

I. FRACTURES CERVICALES

De siège sous-capital ou trans-cervical, elles sont graves par leur consolidation difficile et la fréquence de la nécrose ischémique de la tête fémorale (près de 50 % des cas avec déplacement).

Traitement

1. Toujours chirurgical, quel que soit l'âge et malgré le risque opératoire, car le traitement orthopédique des fractures déplacées ne peut aboutir à la consolidation et donc à la reprise de la marche. De plus, l'intervention permet d'éviter au maximum, par la mise au fauteuil dès le lendemain, les complications de décubitus. La réduction suivie d'ostéosynthèse (clou, vis ou autre matériel) est impérative chez les blessés de moins de 70 ans. Au-delà, la mise en place d'une prothèse métallique paraît raisonnable à cause du risque ultérieur de nécrose de la tête, donc de réintervention.

2. Pas d'appui avant 3 ou 4 mois après l'ostéosynthèse. En revanche, reprise de la marche dès que possible si l'on a mis une prothèse.

3. Pseudarthrose ou nécrose de la tête pourront nécessiter une réintervention pour obtenir la consolidation (ostéotomie) ou remplacer la tête nécrosée (prothèse).

II. FRACTURES CERVICO-TROCHANTÉRIENNES ET PERTROCHANTÉRIENNES

Elles consolident toujours.

Traitement

L'ostéosynthèse est le traitement de choix car elle évite au maximum les complications de décubitus et permet le lever rapide. Elle se fait par

différentes méthodes de fixation, vis plaque, ou clou Gamma qui permettent le plus souvent une reprise immédiate de la marche.

FRACTURE DE CUISSE

Peut être grave en raison du choc qu'elle entraîne et surtout en raison des risques d'infection et de pseudarthrose après ostéosynthèse, de raideur du genou après immobilisation prolongée.

Traitement

1. Le plâtre ne peut à lui seul maintenir la réduction d'une fracture diaphysaire.

2. Deux méthodes à discuter :

a) L'extension continue, qui peut être faite par traction collée chez le nourrisson et le petit enfant (traction à la verticale, « au zénith »), ou par broche trans-osseuse (sous la tubérosité antérieure du tibia) à un âge plus avancé. Chez l'adulte, elle devra être maintenue 6 à 8 semaines et suivie d'un plâtre pelvi-pédieux pendant 2 mois.

b) L'ostéosynthèse, dont la méthode de choix est l'enclouage verrouillé de Grosse et Kempf, qui permet le lever précoce et la rééducation immédiate du genou. C'est la méthode très généralement employée chez l'adulte. L'intervention se pratique à foyer fermé et nécessite un environnement technique adapté.

FRACTURE DE LA ROTULE

Traitement

1. Les simples fissures sont traitées par 3 semaines d'immobilisation avec contractions statiques du quadriceps.

2. L'intervention s'impose dès qu'il y a un écart interfragmentaire. Si une réduction exacte est possible, cerclage ou suture au fil métallique. Sinon, patellectomie partielle ou totale. Les lésions cutanées superficielles peuvent retarder la chirurgie si le blessé n'est pas opéré dans les 6 premières heures, quand la plaie est encore « stérile ». Il faut alors attendre la cicatrisation cutanée pour opérer.

3. Après l'intervention, rééducation rapide du genou en gardant pendant 3 semaines une attelle de protection pour la marche.

ENTORSES DU GENOU

Leur fréquence augmente avec la pratique des sports. Il est important de faire un bilan précis des lésions car le traitement dépend de leur gravité. L'impotence fonctionnelle ne reflète pas toujours l'étendue des dégâts ligamentaires. L'examen clinique est le premier temps du diagnostic. Demander toujours des radiographies et souvent une IRM afin de voir les ménisques ainsi que les ligaments.

I. ENTORSE BÉNIGNE DU GENOU

Diagnostic

Absence de mouvements anormaux.

Traitement

Simple bandage ou orthèse articulée maintenue 21 jours.

II. ENTORSE GRAVE DU GENOU

Diagnostic

Présence d'un mouvement anormal (signe de rupture ligamentaire) :

1. En valgus : ligament latéral interne, le plus souvent atteint.
2. En varus : ligament latéral externe.
3. En tiroir antérieur : ligament croisé antérieur fréquent.
4. En tiroir postérieur : ligament croisé postérieur.
5. Recherche d'un ressaut ou d'un pivot shift.

Exploration

La découverte d'une laxité justifie la pratique d'une IRM qui confirme les lésions et vérifie les ménisques et les surfaces articulaires.

Traitement

Dépend du terrain. Chez un sportif, réparation habituellement sous arthroscopie des lésions des croisés, réinsertions des ménisques. Réparations des lésions des ligaments latéraux. Ultérieurement, une rééducation spécialisée de plusieurs semaines est nécessaire.

LÉSIONS DES MÉNISQUES

Succèdent à un mouvement forcé du genou (en torsion, le plus souvent), ou à un traumatisme mal défini, ou au relèvement brusque d'une position accroupie.

Diagnostic

Basé sur :

1. Le blocage articulaire, habituellement en demi-flexion, parfois remplacé par un flexum permanent discret. Mais certaines lésions ne se manifestent que par des poussées douloureuses d'hydarthrose.
2. La douleur provoquée sur une corne méniscale.

Explorations

1. La radiographie simple est normale et permet d'éliminer les autres causes de blocage articulaire comme les corps étrangers.
2. L'arthrographie est actuellement supplantée par l'IRM.

Traitement

L'arthroscopie confirme de visu la lésion méniscale, et en permet aussi le traitement dans d'excellentes conditions d'efficacité et de bénignité. Presque toujours, la portion du ménisque déchiré sera enlevée et le ménisque régularisé. Dans certaines désinsertions périphériques, le ménisque pourra être suturé et donc conservé.

FRACTURE DE JAMBE

Fracture fréquente et souvent ouverte. Rechercher systématiquement des complications vasculo-nerveuses.

Traitement

Il peut être orthopédique ou opératoire.

1. La réduction par manœuvres externes d'une fracture déplacée se fait sous anesthésie générale, avec un dispositif de traction fixe. Un plâtre cruro-pédieux est ensuite appliqué pendant 2 à 3 mois. Les déplacements sous plâtre sont fréquents.

2. L'ostéosynthèse est indiquée d'emblée dans tous les cas pour certains ; elle ne l'est, pour d'autres, qu'en cas d'échec du traitement orthopédique. Il s'agit d'une chirurgie spécialisée qui n'est pas sans risques. Les traitements actuels font le plus souvent appel au clou centromédullaire verrouillé, exceptionnellement au fixateur externe en cas de complications cutanées.

FRACTURES MALLÉOLAIRES

I. FRACTURES ISOLÉES DE LA MALLÉOLE EXTERNE

Habituellement bénignes si elles ne sont pas déplacées, cas le plus fréquent. Mais elles peuvent être associées à une déchirure du ligament latéral interne de la tibio-tarsienne et sont alors l'équivalent d'une fracture bimalléolaire.

Traitement

Elles peuvent être simplement plâtrées pendant 4 semaines.

II. FRACTURES DE LA MALLÉOLE INTERNE

Rarement isolées, plus souvent associées à une fracture du col du péroné (fracture de Maisonneuve). Toujours demander une radiographie de l'ensemble du squelette jambier.

III. FRACTURES BIMALLÉOLAIRES

Le mécanisme habituel est le mouvement forcé d'abduction et de rotation externe (fracture de Dupuytren), mais le mouvement inverse est possible.

Diagnostic

Des clichés de la cheville exactement centrés sur l'interligne permettront de rechercher deux lésions fréquemment associées : le diastasis tibio-péronier et le 3^e fragment postérieur (rebord postérieur du pilon tibial).

Traitement

La réduction de ces fractures doit être faite d'urgence car très vite un gonflement important et des phlyctènes viennent gêner les manœuvres, puis le plâtre. Elles sont graves si elles sont imparfaitement réduites, car elles laissent alors un cal vicieux du cou-de-pied, gênant l'appui au soi et la marche. Chez le sujet âgé, même un traitement correct peut laisser une raideur partielle de la cheville ; une arthrose tibio-tarsienne peut secondairement diminuer la qualité des résultats.

1. La réduction orthopédique sous anesthésie générale est souvent efficace et le maintien par plâtre amène régulièrement la consolidation en 6 à 8 semaines. Mais il faut être très exigeant sur la qualité de la réduction, qui ne doit laisser persister aucun diastasis tibio-péronier et aucune subluxation de l'astragale.

2. L'ostéosynthèse est nécessaire dans la plupart des cas pour assurer une réduction idéale et une contention parfaite. Certaines fractures avec problèmes cutanés sont traitées par fixateur externe.

ENTORSES DE LA CHEVILLE

Les plus fréquentes des entorses ; elles sont provoquées par un mouvement de varus (ou inversion) du pied. Tout traumatisme de cheville entraînant un hématorme péri-malléolaire doit être examiné par des clichés de face et de profil bien

centrés sur la cheville pour déceler une lésion de la pince bimalléolaire, mais aussi une lésion de l'astragale ou du pilon tibial.

I. ENTORSES BÉNIGNES DE LA CHEVILLE

Traitement

Elles guérissent rapidement. Le simple bandage à « l'élastoplast » peut suffire et permettre une reprise de la marche immédiate. Sinon, une botte de marche plâtrée sera appliquée pour 15 jours.

II. ENTORSES GRAVES DE LA CHEVILLE

Définies par la rupture d'un ou plusieurs faisceaux du ligament.

Diagnostic

Reconnues sur deux clichés en position forcée : de face, en varus forcé de l'arrière-pied, le bâillement externe de l'interligne signe la rupture du faisceau moyen ; de profil, en « tiroir antérieur » du pied, la subluxation antérieure de l'astragale signe la rupture du faisceau antérieur.

Traitement

1. L'immobilisation plâtrée, à condition d'être prolongée 6 semaines, permet en règle générale la guérison.
2. La réparation chirurgicale des ligaments est préconisée chez les sportifs de haut niveau.
3. Une rééducation soignée (proprioceptive et des muscles péroniers) est nécessaire si l'on veut éviter l'instabilité chronique de la cheville.

FRACTURE DU CALCANÉUM

Grave par la lenteur de la récupération fonctionnelle et la persistance de séquelles, d'autant plus qu'elle est parfois bilatérale. Fréquente chez les ouvriers du bâtiment dont la reprise de travail est difficile.

Traitement

1. Le traitement orthopédique, chaque fois que le talon n'est pas franchement désaxé, est basé sur la rééducation immédiate de l'ensemble du pied, mis en surélévation pendant quelques jours pour lutter contre l'œdème. Le plâtre est alors inutile, la reprise de l'appui étant simplement différée de 4 à 6 semaines selon l'importance des lésions.
2. L'ostéosynthèse, qui peut être faite par manœuvres percutanées ou plus souvent par abord externe de l'os, vise à réduire l'enfoncement thalamique. Malgré des réductions correctes et une rééducation précoce, l'enraidissement sous-astagalien est très fréquent.
3. Les séquelles douloureuses de ces traitements feront secondairement discuter une arthrodèse sous-astagalienne.

RUPTURE DU TENDON D'ACHILLE

Diagnostic

1. Souvent méconnu car la flexion plantaire du pied reste possible avec une certaine force, grâce aux autres muscles de la loge postérieure de la jambe. Mais le blessé ne peut se mettre sur la pointe du pied et boite par suppression du déroulement du pas.

2. La palpation du tendon d'Achille trouve une dépression anormale sur son trajet.

3. La pression transversale du mollet ne provoque plus la flexion plantaire du pied (signe de Campbell-Thomson, recherché sur le blessé à plat ventre, genou fléchi à 90°).

Traitement

1. L'immobilisation plâtrée en fort équin du pied peut apporter la cicatrisation à condition d'être maintenue 2 mois et d'être suivie par une rééducation douce. Mais des récurrences de la rupture ont été signalées.

2. La suture chirurgicale, suivie d'immobilisation plâtrée en équin puis à angle droit, donne des résultats plus réguliers, avec cependant des risques infectieux sévères après nécrose cutanée.

FRACTURES, LUXATIONS ET ENTORSES DU RACHIS CERVICAL

Rares, elles peuvent être très graves par les lésions associées des racines cervicales et surtout de la moelle épinière.

I. FRACTURES DE L'ODONTOÏDE

Diagnostic

Soupçonné sur une douleur haute et une raideur du cou, ne sera reconnu que par des clichés bien centrés, de profil et surtout de face (cliché bouche ouverte). Le scanner et souvent l'IRM sont indispensables pour bien apprécier les déplacements et les lésions des parties molles.

Traitement

Si la fracture est instable, l'intervention chirurgicale est indiquée sinon, immobilisation par minerve 10 à 12 semaines.

II. FRACTURES-LUXATIONS DE C3 À C7

Sont surtout graves par le déplacement antérieur de la partie haute du rachis qui menace la moelle : les tétraplégies immédiates ne sont pas rares.

Traitement

1. Une réduction d'extrême urgence est la meilleure chance de voir régresser les troubles neurologiques, mais l'évolution favorable n'est pas fréquente.

2. Le traitement des fractures instables est l'ostéosynthèse dont les modalités sont multiples.

3. Les fractures peu déplacées et stables seront immobilisées en minerve.

III. ENTORSES DU RACHIS CERVICAL

Diagnostic

Soupçonné sur l'importance du torticolis post-traumatique. Le diagnostic se fait sur de bons clichés du rachis cervical, en particulier de profil qui peuvent montrer le déplacement d'une vertèbre sur la voisine.

Scanner et IRM compléteront le bilan. Des clichés « dynamiques » réalisés avec beaucoup de précautions en extension puis en flexion du cou peuvent être utiles.

Traitement

L'entorse grave doit en principe être opérée pour stabiliser l'étage intervertébral correspondant.

FRACTURES DU RACHIS DORSO-LOMBAIRE

Quelle que soit leur localisation, certaines fractures ou luxations du rachis sont de diagnostic difficile. Scanner et, si il y a une lésion, une IRM sont utiles.

I. SANS ATTEINTE RADICULO-MÉDULLAIRE

Sans paraplégie, le problème osseux est le seul à résoudre.

Diagnostic

Souvent au rachis lombaire et presque toujours au rachis dorsal, il s'agit d'un tassement cunéiforme du corps vertébral sans lésion de l'arc postérieur, donc d'une fracture stable. La tomodensitométrie est d'un apport considérable dans l'analyse des lésions osseuses et l'IRM la complétera s'il faut préciser les rapports entre l'os et les structures nerveuses.

Traitement

1. À moins d'une angulation très importante qui mérite une réduction par mise en hyperextension et plâtre de Böhler, ce qui est exceptionnel, le traitement doit être la rééducation précoce des muscles paravertébraux, d'abord au lit, à plat ventre, puis en reprenant la station debout en position de lordose.

2. Il existe cependant des fractures instables (fractures-luxations ou fractures graves du corps vertébral) où l'indication d'une stabilisation chirurgicale est indispensable, parfois en deux étapes chirurgicales : temps postérieur et temps antérieur.

II. AVEC PARAPLÉGIE CONSTITUÉE

Elles posent un problème difficile d'indication opératoire.

Traitement

Si les lésions médullaires sont souvent définitives, certaines lésions radiculaires peuvent bénéficier de la réduction de la fracture et d'une neurolyse. C'est pourquoi la tendance actuelle est plus chirurgicale sur les lésions déplacées ou instables : exploration du canal rachidien, levée de compressions nerveuses éventuelles et stabilisation du rachis, ce qui, en outre, facilite les soins infirmiers.

TRAUMATISMES DE L'ABDOMEN

Tous les organes intra-abdominaux peuvent être lésés au cours des contusions abdominales : les viscères pleins (entraînant une hémorragie interne) comme les viscères creux (entraînant une péritonite). Les associations sont fréquentes.

La gravité de ces contusions impose leur mise en observation en milieu chirurgical et, hormis le cas où le pronostic vital est engagé, aboutissant à une laparotomie d'urgence, c'est par la comparaison d'examen cliniques successifs et rapprochés ainsi que sur les données du scanner hélicoïdal que l'on arrivera à faire un inventaire précis des lésions.

HÉMOPÉRITOINE TRAUMATIQUE

Principales causes

I. RUPTURE DE RATE

Tableau typique d'hémorragie interne. Succède à une contusion de l'hypocondre gauche ou à des fractures de côtes. Peut se rompre en deux temps par rupture d'un hématome sous-capsulaire (intérêt de l'échographie) justifiant la mise en observation systématique des traumatismes de l'abdomen.

En fonction de l'âge et des lésions, se discutent une suture ou une splénectomie totale ou partielle.

II. PLAIE DU FOIE

Lésion fréquente et grave. On observe des ruptures partielles ou complètes, des ruptures centrales avec hématome intra-hépatique et des formes moins graves comme les fissures et les hématomes sous-capsulaires, qui peuvent se rompre secondairement. Les décélération brutales peuvent être à l'origine de véritables arrachements des veines sus-hépatiques, très souvent mortels. Les signes sont souvent patents, avec parfois hémobilie. Lorsque l'urgence l'autorise, l'échographie permet un premier bilan (hématome), au besoin complété par l'artériographie.

III. PLAIE DU REIN

Les lésions observées vont de la simple fissuration sous-capsulaire au véritable éclatement. Cliniquement, hématurie, hématome rétropéritonéal avec empatement d'une fosse lombaire. L'urographie IV précise les lésions, complétée au moindre doute par une artériographie.

Le traitement doit être aussi conservateur que possible (suture, néphrectomie partielle), mais la néphrectomie s'avère parfois obligatoire.

IV. PLAIE DU PANCRÉAS

Les lésions observées sont soit importantes, très souvent associées à d'autres organes atteints, soit plus modestes (contusion, hématome), diagnostiquées par l'échographie ou au cours de la laparotomie faite pour un autre organe.

Le traitement en est difficile.

Diagnostic

Basé sur :

1. Les signes cliniques du choc hémorragique : pâleur cutanéo-muqueuse, tachycardie, hypotension artérielle.

2. Les signes locaux abdominaux (défense), les douleurs scapulaires, le comblement douloureux du cul-de-sac de Douglas au toucher rectal.

3. Les signes biologiques n'ont qu'une valeur d'orientation (une hyperleucocytose supérieure à $15\,000/\text{mm}^3$ est fortement évocatrice) et aident surtout à la surveillance, l'anémie ne se démasquant que quelques heures après la spoliation sanguine.

4. La ponction-dialyse péritonéale affirme l'hémopéritoine.

5. L'échographie est l'examen indispensable au bilan initial et évolutif d'une contusion abdominale ; elle renseigne sur les lésions des différents organes.

6. Le scanner actuellement systématique.

RUPTURE INTRAPÉRITONÉALE D'UN VISCÈRE CREUX

Principaux organes lésés

I. GRÊLE ET MÉSENTÈRE

Lésions fréquentes, les désinsertions mésentériques peuvent entraîner des hémorragies internes, mais passent également inaperçues et se révèlent plus tardivement par un infarctus intestinal ou une sténose du grêle. Les perforations traumatiques du grêle sont rares, elles donnent un tableau de péritonite typique.

II. DUODÉNUM

Ces lésions rares, mais graves, sont rencontrées surtout chez l'enfant, parfois au cours de traumatismes épigastriques minimes. Elles vont de l'hématome intramural, de traitement chirurgical simple (évacuation), à la rupture complète, de diagnostic facile lorsqu'elle est intrapéritonéale, mais souvent difficile et tardif lorsqu'elle est rétropéritonéale.

III. CÔLON ET MÉSOCÔLON

Les ruptures coliques se traduisent par une péritonite septique nécessitant souvent résection et anus artificiel temporaire.

IV. VESSIE, REIN, URETÈRE

Voir Traumatisme de la vessie (p. 904), Traumatisme du rein (p. 904) et Traumatisme de l'uretère (p. 905).

Diagnostic

Souvent difficile, il repose sur :

1. Les signes classiques d'une péritonite, dominés par la contracture abdominale qu'il faut différencier d'une contracture localisée liée à un traumatisme pariétal ou à une fracture costale.
2. Le pneumopéritoine, lorsqu'il est présent, affirme le diagnostic.

RUPTURE DU DIAPHRAGME

Liée à une hyperpression abdominale, la rupture diaphragmatique gauche est la plus fréquente. Elle se traduit cliniquement par des signes d'insuffisance respiratoire aiguë et, radiologiquement, par la présence d'organes digestifs dans le thorax. Parfois, peu symptomatique ou masquée par des lésions associées, elle peut passer inaperçue, se révélant tardivement par une complication : troubles digestifs ou respiratoires, occlusion par étranglement herniaire. Le scanner en urgence permet de déceler cette lésion.

TRAUMATISMES FERMÉS DU THORAX

Il existe habituellement une ou plusieurs fractures de côtes, mais certaines contusions appuyées violentes peuvent donner les mêmes complications que les fractures pluricostales.

I. FRACTURE UNI- OU PAUCI-COSTALE

Très rarement compliquée et guérissant bien ; l'infiltration anesthésique du ou des foyers soulage la douleur et améliore l'état respiratoire.

II. FRACTURE PLURI-COSTALE

Peut être grave surtout s'il existe deux traits de fracture sur chaque côte, libérant ainsi un « volet costal » mobile et entraînant, par respiration paradoxale, une

anoxie grave. Il faut, sur les radiographies thoraciques, rechercher un hémopneumothorax.

Principales complications

1. Les premiers jours : masque ecchymotique facial des blessés de poitrine, asphyxie par emphysème médiastinal ou pneumothorax suffocant, hémorragie externe ou interne menaçant la vie, emphysème sous-cutané.

2. Les jours suivants : infection d'un hémothorax, infection pulmonaire.

Traitement

Le recours chirurgical est indiqué dans les cas suivants :

1. Hémothorax ou pneumothorax avec retentissement respiratoire drainage pleural.

2. Hémothorax non maîtrisé par un drainage pleural : thoracotomie d'hémostase.

3. Épanchement pleural infecté : ponctions pleurales (vite limitées par le cloisonnement).

4. Volet costal : stabilisation chirurgicale ou assistance respiratoire continue en réanimation.

5. Traitement spécifique d'une lésion d'un organe médiastinal.

FRACTURES DU CRÂNE

Diagnostic

Basé sur :

1. Dans les fractures de la voûte, les signes fournis par l'exploration directe (explorer notamment avec soin au stylet toute plaie, même d'apparence superficielle, du cuir chevelu).

2. Dans les fractures de la base, des signes indirects :

a) écoulement de sang ou de liquide céphalorachidien, par l'oreille ou par le nez ;

b) apparition progressive d'ecchymoses à distance des points contus : ecchymoses sous-conjonctivales, mastoïdiennes, cervicales, pharyngées ;

c) signes d'atteinte des nerfs crâniens, le facial, l'auditif et les nerfs oculaires étant le plus souvent touchés.

3. Les examens utiles en urgence sont le scanner et l'IRM.

Principales complications

1. Complications précoces, mécaniques : hématome, extra- ou sous-dural, hémorragie méningée (voir p. 1174), cérébrale ou cérébroméningée, œdème cérébral, collapsus ventriculaire. Tous ces troubles peuvent s'observer après un traumatisme simple, sans fracture.

2. Complications secondaires, infectieuses : méningo-encéphalite, abcès du cerveau.

3. Complications tardives : syndrome subjectif et épilepsie post-traumatiques.

Traitement

1. Même en l'absence de coma, tout traumatisé du crâne doit être hospitalisé de 3 à 10 jours pour être soumis à une surveillance attentive

de la conscience, des signes neurologiques, du pouls, de la tension artérielle et de la respiration, afin de déceler l'apparition éventuelle d'un symptôme anormal ou l'aggravation du tableau clinique, ce qui constituerait une indication à intervenir.

2. Tout blessé dans le coma, ou ayant présenté un « intervalle libre », doit faire l'objet, d'urgence, d'investigations complémentaires (tomodensitométrie céphalique) pour rechercher une complication expansive secondaire qui justifierait un traitement chirurgical.

3. Les plaies cranio-cérébrales doivent être parées le plus tôt possible, alors que les embarrures (enfoncement d'un volet osseux) peuvent faire l'objet d'une intervention retardée.

4. Les fractures ouvertes simples doivent être soumises à un traitement antibiotique à spectre large.

SYNDROME DE BYWATERS

Syn : syndrome d'ensevelissement.

Diagnostic

S'observe surtout lors des grands écrasements musculaires : le membre atteint est livide, insensible et froid, puis apparaît un œdème dur au niveau de l'attrition ; les urines se colorent en violet foncé par la présence de myoglobine et, entre le 2^e et le 6^e jour, s'installe une anurie (voir Insuffisance rénale aiguë, p. 850).

Traitement

Épuration extra-rénale.

CHOC PAR LEVÉE D'UN GARROT

Conséquence d'un garrot posé à la racine d'un membre pendant plus de 6 heures.

Traitement

L'ischémie souvent irréversible et le syndrome de choc peuvent être évités dans une certaine mesure par la réfrigération du membre et la levée progressive du garrot.

Neurologie

par F. Viader

TOPOGRAPHIE RADICULAIRE DES RÉFLEXES ET DES TROUBLES MOTEURS

Tableau 180. — Correspondance radiculaire des réflexes tendineux et cutanés, et des déficits moteurs.

TENDINEUX	CUTANÉS	RACINES	PARALYSIES
.....	C ₁
.....	C ₂
.....	C ₃
.....	C ₄
Bicipital (C ₄) C ₅ (C ₆)...	C ₅	Deltoïde, biceps, brachial antérieur.....
Styloradial (C ₅) (C ₆)...	C ₆	Long supinateur = paralysie type Duchenne-Erb.
Tricipital (C ₆) C ₇ (C ₈)	C ₇	Petits muscles de la main.....
.....	C ₈
Flexion des doigts (C ₈ -D ₁).....	Paralysie type Klumpke
Cubito-pronateur (C ₆ C ₇ C ₈ D ₁)
.....	D ₁	Syndrome (sympathique) de Claude-Bernard-Horner souvent associé.....
.....	D ₂
.....	D ₃
.....	D ₄
.....	Abdominaux.....	D ₅
.....	supérieurs	D ₆
.....	D ₇
.....	moyens	D ₈
.....	D ₉
.....	D ₁₀
.....	D ₁₁
.....	D ₁₂
.....	Crémastériens	L ₁	} Psoas
Rotulien L ₃ L ₄	L ₂	
.....	L ₃	Quadriceps.....
.....	L ₄	Quadriceps-jambier antérieur
.....	Cutané plantaire.....	L ₅	Loge antéro-externe de jambe et moyen fessier.....
Achilléen S ₁	S ₁	Triceps sural et grand fessier
.....	S ₂
.....	S ₃
.....	S ₄
.....	S ₅
.....	Anal	S ₅

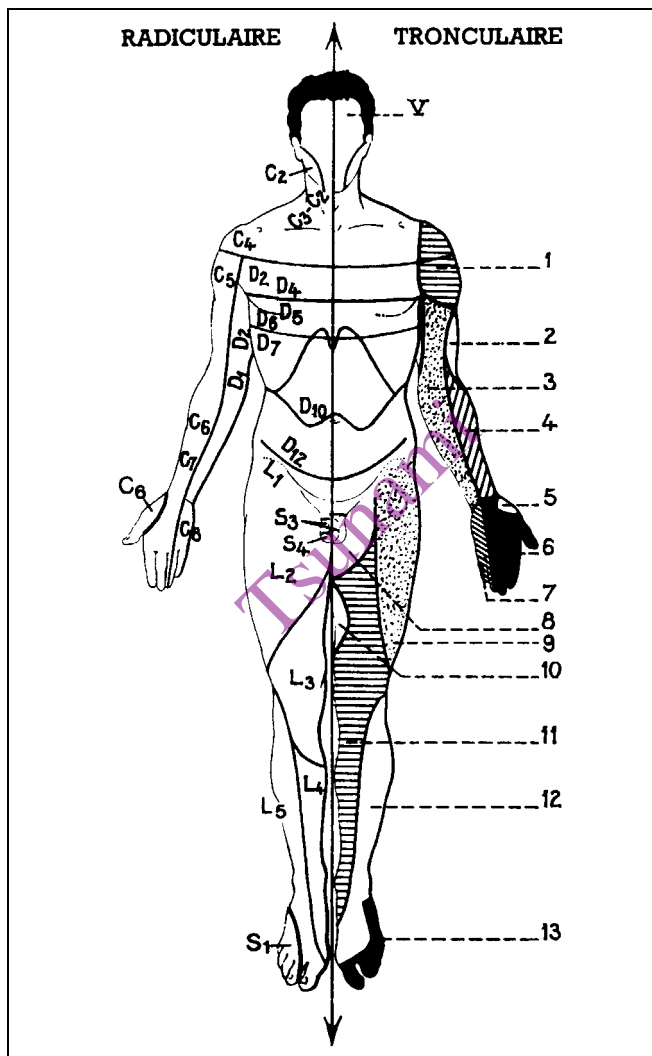
Tableau 181. — Topographie tronculaire des troubles moteurs, sensitifs et réflexes.

ORIGINE DU NERF	NERF	PARALYSIE CORRESPONDANTE	ATTITUDE	ZONE D'ANESTHÉSIE CUTANÉE CORRESPONDANTE	RÉFLEXE CORRESPONDANT
C ₅ C ₆ C ₇	Musculo- cutané	Flexion et supination du coude un peu gênées		Bord externe de l'avant-bras	Bicipital
C ₅ C ₆ C ₇	Radial	Extension du coude, du poignet, du pouce et premières phalanges des autres doigts, supination et flexion de l'avant-bras, abduction de la main et du pouce	Main tombante en col de cygne	Face postérieure du bras, de l'avant-bras et de la moitié externe de la main	Tricipital Styloradial
C ₆ C ₇ C ₈ D ₁	Médian	Pronation ; flexion de la main et des 2 ^e et 3 ^e phalanges ; perte de la pince pouce-index	Atrophie de l'éminence thénar	Face palmaire des trois premiers doigts et moitié externe du 4 ^e ; souvent causalgies dans le territoire	Flexion des doigts
C ₇ C ₈ D ₁	Cubital	Flexion et adduction de la main Flexion de la 1 ^{re} phalange et extension des 2 ^e et 3 ^e Perte de la pince pouce-5 ^e doigt	Griffe des doigts	Bord interne de la main. Face palmaire : 5 ^e doigt et moitié interne du 4 ^e Face dorsale 5 ^e doigt, 1 ^{re} phalange du 4 ^e et moitié externe de la 1 ^{re} phalange du médus	Cubito- pronateur
C ₅ C ₆	Circonflexe	Abduction du bras	Atrophie deltoïdienne	Région deltoïdienne	
C ₅ C ₆	Grand dentelé	Gêne dans l'élévation du bras	Décollement de l'omoplate lors de l'antépulsion du bras		
L ₂ L ₃ L ₄	Crural	Flexion de la cuisse sur le bassin et extension de la jambe sur la cuisse	Marche et montée des escaliers très difficiles	Face antérieure de la cuisse ; face antéro-interne de la jambe	Rotulien
L ₄ L ₅ S ₁	Sciatique poplité externe	Flexion dorsale du pied et des orteils	Pied tombant. Impossibilité de marcher sur les talons	Face antéro-externe de la jambe et partie moyenne du dos du pied	
S ₂	Poplité interne	Flexion plantaire du pied et des orteils	Impossibilité de marcher sur la pointe des pieds	Plante du pied et face dorsale de l'extrémité des orteils	Achilléen et médio-plantaire

Tableau 182. — Exploration des nerfs crâniens.

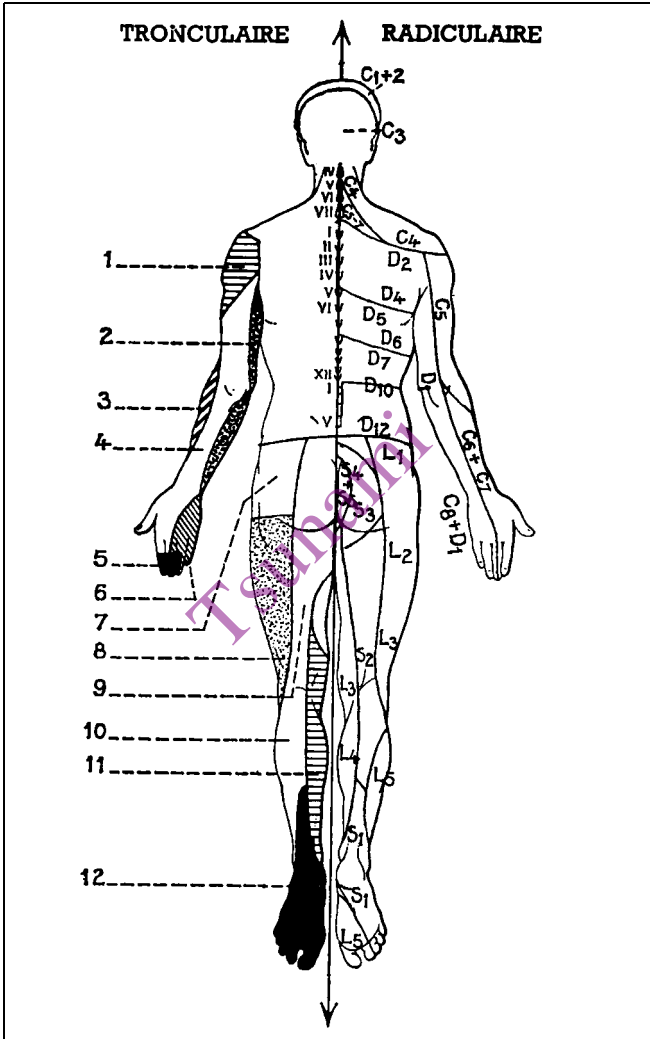
PAIRE CRÂNIENNE	NERF	SIGNES HABITUELS D'ATTEINTE DE NERF
I ^{re}	Olfactif	Anosmie
II ^{re}	Optique	Amblyopie, amaurose. Atrophie optique à l'examen de fond d'œil
III ^{re}	Moteur oculaire commun	Diplopie vers le haut, le bas et en dedans. Strabisme externe, ptosis, mydriase
IV ^{re}	Pathétique	Diplopie verticale s'accroissant quand le regard est dirigé en bas et vers le côté sain
V ^{re}	Trijumeau sensitif	Possibilité de névralgie faciale Hypo-esthésie dans le territoire correspondant aux branches V ₁ , V ₂ , V ₃ respectant l'encoche massétérine
	Trijumeau moteur	Bouche oblique ovale avec déviation de la mâchoire inférieure vers le côté atteint à l'ouverture de la bouche
VI ^{re}	Moteur oculaire externe	Diplopie quand le malade regarde vers le côté atteint ; strabisme interne ; impossibilité ou limitation de l'abduction de l'œil atteint
VII ^{re}	Facial	Paralysie faciale périphérique
VIII ^{re}	Auditif	Surdité par atteinte cochléaire ; troubles de l'équilibre par atteinte vestibulaire
IX ^{re}	Glosso-pharyngien	Possibilité de névralgie ; troubles de la déglutition ; signe du rideau : déplacement latéral de la paroi postérieure du pharynx vers le côté sain quand le malade prononce les « A »
X ^{re}	Pneumogastrique ou vague	Troubles de la déglutition et de la phonation avec voix bitonale en cas d'atteinte unilatérale
XI ^{re}	Spinal Branche interne ; Branche externe ;	Fusionne avec la X ^e Parésie du sterno-cléido-mastoïdien et du trapèze gênant les mouvements d'élévation de l'épaule
XII ^{re}	Grand hypoglosse	Hémiatrophie de la langue avec fasciculations. La pointe de la langue est déviée vers le côté dans la cavité buccale mais vers le côté paralysé dans la protraction

TOPOGRAPHIE SENSITIVE (vue antérieure)



1. Circonflexe ; 2. Radial ; 3. Brachial cutané interne ; 4. Musculo-cutané ; 5. Radial ; 6. Médian ; 7. Cubital ; 8. Génito-crural ; 9. Fémoro-cutané ; 10. Obturateur ; 11. Crural ; 12. Sciatique poplité externe ; 13. Sciatique poplité interne.

TOPOGRAPHIE SENSITIVE (vue postérieure)



1. Circonflexe ; 2. Brachial cutané interne ; 3. Musculo-cutané ; 4. Radial ; 5. Médian ; 6. Cubital ; 7. Fessier supérieur ; 8. Fémoro-cutané ; 9. Cutané postérieur de la cuisse ; 10. Sciatique poplitée externe ; 11. Crural ; 12. Sciatique poplitée interne.

DIAGNOSTIC D'UN COMA

Le coma est une abolition de la conscience non réversible sous stimulation. Les altérations de la conscience de moindre gravité sont l'obnubilation (possibilité d'obtenir des réponses verbales) et la stupeur (possibilité d'obtenir l'exécution de quelques consignes élémentaires).

Diagnostic

L'absence de réponse aux stimulations peut correspondre à trois situations qui doivent être distinguées du coma :

1. Un mutisme akinétique : yeux ouverts, ne parle pas, ne bouge pas, n'exécute aucune consigne.
2. Un locked-in syndrome : yeux ouverts, ne parle pas, ne bouge pas, mais peut exécuter quelques mouvements oculaires ou palpébraux sur ordre.
3. Une aréactivité psychogène : yeux fermés, ne parle pas, ne bouge pas, résiste à l'ouverture passive des paupières.

Évaluation et mesures immédiates

1. Identifier toute défaillance vitale pouvant nécessiter un geste thérapeutique immédiat : respiration (fréquence, amplitude, rythme), pouls, coloration, tension artérielle, température.

2. Anamnèse : mode d'installation (brutal ou progressif, traumatisme, céphalées), traitements en cours, prise de toxiques, notion de convulsions.

3. Examen neurologique : rechercher une raideur de la nuque (en l'absence de traumatisme), des signes de localisation ; examen des yeux (position spontanée, mouvements spontanés, taille et symétrie des pupilles, réflexes photomoteur, cornéen, oculo-céphaliques) ; examen des membres (mouvements spontanés, tonus, réactivité à la douleur, réflexes tendineux et cutanés plantaires).

4. Étude des réponses aux stimulations verbales et nociceptives schématisées par l'échelle de Glasgow, cotée de « 15 » (état normal) à « 3 » (coma profond). Le coma est défini par un score de Glasgow à « 8 » (tableau 183). L'étude des réflexes du tronc cérébral donne un surcroît de précision et a une valeur pronostique (échelle de Liège, tableau 184). Elle impose d'avoir éliminé une lésion du rachis cervical.

5. Glycémie capillaire (suivie, en cas d'hypoglycémie, d'un prélèvement pour dosage de la glycémie et d'une injection de sérum glucosé hypertonique sans attendre le résultat).

6. Test à l'anexate (voir p. 163) en cas de suspicion d'intoxication aux benzodiazépines.

Tableau 183. — Échelle de Glasgow.

OUVERTURE DES YEUX	RÉPONSE VERBALE	RÉPONSE MOTRICE
1 : nulle	1 : nulle	1 : nulle
2 : à la douleur	2 : incompréhensible	2 : extension stéréotypée
3 : au bruit	3 : inappropriée	3 : flexion stéréotypée
4 : spontanée	4 : confuse 5 : normale	4 : évitement 5 : orientée 6 : sur ordre

Tableau 184. — Échelle de Liège.

RÉFLEXES DU TRONC CÉRÉBRAL (PAR ORDRE DE DISPARITION EN CAS DE DÉTÉRIORATION ROSTRO-CAUDALE)	SCORE
Naso-palpébral	5
Oculo-céphalique vertical	4
Photomoteur	3
Oculo-céphalique horizontal	2
Oculo-cardiaque	1
Aucun	0

Explorations

1. Électroencéphalogramme (EEG) constamment perturbé. On distingue quatre stades de gravité croissante : le stade 1, avec un rythme de fond ralenti associé à des bouffées delta ; le stade 2, avec disparition du rythme alpha, persistance d'une réactivité aux stimulations ; le stade 3, avec ondes delta permanentes, aréactif ; le stade 4, où l'EEG est plat. L'EEG peut aussi donner des indications étiologiques en montrant, par exemple, des anomalies focales, des signes d'épilepsie, des ondes triphasiques évocatrices d'une encéphalopathie métabolique.

2. Autres examens, destinés à la fois à évaluer l'état du patient et à fournir une orientation étiologique : imagerie cérébrale, gaz du sang, glycémie, ionogramme, NFS, coagulation, bilan hépatique, recherche de toxiques, ponction lombaire.

Principales causes

Tableau 185. — Causes des comas.

COMAS NEUROLOGIQUES	COMAS MÉTABOLIQUES	COMAS TOXIQUES
1. <i>Traumatisme crânien</i> : hémorragie cérébrale, commotion, contusion simple ou œdème Coma après intervalle libre (hématomes extra- et sous-duraux). Le traumatisme, peut être minime et dater de quelques jours ou semaines (hématomes sous-duraux) 2. <i>Accident vasculaire</i> : hémorragie sous-arachnoïdienne ou intra- cérébrale, accident vasculaire du tronc cérébral ou du cervelet, infarctus sus- tentorial étendu, thrombophlébite cérébrale 3. <i>Hypertension intracrânienne tumorale</i> 4. <i>Neuro-infection</i> : encéphalite, méningite purulente (parfois comateuse d'emblée) 5. <i>Coma post-épileptique</i> 6. <i>Embolie gazeuse, graisseuse</i> (post-traumatique) 7. <i>Encéphalopathies carentielles</i>	1. <i>Diabète</i> : acido-cétose, coma hyperosmolaire acidose lactique 2. <i>Hypoglycémie</i> (thérapeutique ou spontanée) 3. <i>Urémie</i> (en fait, coma chez un insuffisant rénal) 4. <i>Anoxie</i> : hypoxie-hypercapnie des insuffisants respiratoires chroniques 5. <i>Coma endocrinien</i> : myxoœdème 6. <i>Hypo- ou hypernatrémie</i> 7. <i>Alcalose métabolique</i> importante 8. <i>Insuffisance hépatique</i>	1. <i>Alcoolisme</i> <i>aigu</i> 2. <i>Oxyde</i> <i>de carbone</i> 3. <i>Médicaments</i> : Barbituriques* Tranquillisants** Antidépres- seurs** Phénothiazines** Opiacés**

* Voir tableau 191, p. 1269. ** Voir Intoxications par les antidépresseurs, p. 1279, les phénothiazines, p. 1283, les tranquillisants, p. 1286, et les opiacés, p. 1283.

MORT CÉRÉBRALE

Syn : coma dépassé. État de coma avec abolition totale et persistante de la vie végétative.

Diagnostic

Basé sur :

1. La réunion de trois signes cliniques fondamentaux :

a) la perte totale de l'état de conscience et de toute activité motrice spontanée (en dehors de réponses réflexes à différents stimuli au niveau des muscles du tronc et des membres) ;

b) l'abolition de tous les réflexes du tronc cérébral (naso-palpébral, photomoteur, cornéen, oculo-vestibulaire, oculo-cardiaque) ;

c) l'abolition de la respiration spontanée.

2. La certitude de la pérennité de cet état :

a) la nullité de l'électroencéphalogramme (exiger deux tracés de 30 minutes, répétés à 48 heures d'intervalle chez les nourrissons de moins de 2 mois, 24 heures d'intervalle chez les enfants de moins d'1 an, 12 heures au-delà de 1 an, 4 heures chez l'adulte) ;

b) ou l'absence de circulation cérébrale à l'angiographie.

3. L'élimination de toutes les circonstances pouvant simuler la mort cérébrale : intoxications en particulier barbiturique, hypothermie accidentelle, troubles métaboliques profonds. Les potentiels évoqués du tronc cérébral peuvent dans ce cas être conservés.

Un délai d'observation minimal pendant lequel les signes de mort cérébrale sont constants est nécessaire (voir ci-dessus).

DIAGNOSTIC D'UNE APHASIE

L'aphasie est un trouble du langage dû à une lésion cérébrale de l'hémisphère dominant. Il existe plusieurs variétés (voir tableau 186).

Le diagnostic d'une aphasie repose sur l'examen de :

a) l'expression orale : parole spontanée, épreuve de dénomination ;

b) la compréhension orale : désignation des objets, exécution d'ordres, possibilité de différenciation phonétique et sémantique ;

c) l'expression et la compréhension écrites.

Tableau 186. — Classification des aphasies.

	APHASIE DE BROCA	APHASIE DE WERNICKE	APHASIE DE CONDUCTION	APHASIES TRANS-CORTICALES
Langage	Réduction de l'expression orale, trouble arthrique, erreurs phonémiques, compréhension verbale conservée	Langage fluent, paraphasies verbales et phonémiques voire jargon, compréhension défectueuse, anosognosie	Erreurs phonémiques, compréhension normale	Répétition conservée, expression (AT motrice) ou compréhension (AT sensorielle) altérées
Signes associés	Hémiplégie, apraxie gestuelle et bucco-faciale	Hémianopsie	Absence de signes associés	Troubles isolés de certaines modalités linguistiques :

Tableau 186. — Classification des aphasies. (suite)

	APHASIE DE BROCA	APHASIE DE WERNICKE	APHASIE DE CONDUCTION	APHASIES TRANS-CORTICALES
Siège des lésions	Frontale inférieure et noyaux gris	Temporale postérieure	Pariétale inférieure	alexie (lésion occipitale), agraphie (lésion pariétale), surdité verbale (lésion temporale gauche ou bilatérale), anarthrie (lésion frontale inférieure)
Nature des lésions	Presque toujours vasculaire, parfois traumatique, jamais tumorale	Accident vasculaire cérébral, tumeur, encéphalite	Ischémique	Ischémique
Rééducation	La rééducation est surtout utile dans les cas où prédomine le trouble de l'expression orale			

DIAGNOSTIC DES PARAPLÉGIES CENTRALES

Déficit moteur des membres inférieurs par atteinte de la voie pyramidale (voir tableau 187).

Tableau 187. — Sémiologie des paraplégies centrales.

	PARAPLÉGIES FLASQUES	PARAPLÉGIES SPASMODIQUES
Début	Brutal	Progressif, jamais brutal
Symptômes	Déficit moteur massif avec hypotonie Abolition des réflexes tendineux Réflexes cutanés plantaires indifférents ou en extension Troubles sensitifs importants à limite supérieure nette Rétention d'urine avec miction par regorgement. Escarres	Déficit modéré avec spasticité Vivit� des réflexes tendineux, clonus du pied et de la rotule Signe de Babinski bilatéral Automatisme médullaire Troubles sensitifs variables ou absents Mictions impérieuses Possibilité de syndrome radiculaire
�volution	Vers spasticité annoncée par s. de Babinski, automatisme médullaire	Parfois passage brutal � flaccidité (myélomalacie)
Causes	1. <i>Traumatisme vertébro-médullaire</i> (section, contusion, œdème et quelquefois h�matorachis) 2. <i>Myélite aiguë transverse</i> : syphilis, vireose (rougeole) ou cause inconnue 3. <i>Vaccination, sérothérapie</i> 4. <i>Sclérose en plaques</i> 5. <i>Affections vasculaires</i> ; ramollissement sur angiome, athérosclérose, dissection aortique, accident d'aortographie ou de chirurgie aortique	1. <i>Lésion cérébrale bilatérale</i> (tumeur du lobule paracentral, �tats pseudo-bulbaires) 2. <i>Lésion médullaire le plus souvent</i> : compression par épidurite ou autre tumeur (syndrome lésionnel et sous-lésionnel, voir p. 1187). 3. <i>Myélopathies</i> : sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique, syringomyélie, sclérose combinée, myélopathie vasculaire, myélite radique, myélite syphilitique, myélopathie vacuolaire du SIDA, paraplégie spasmodique familiale.

DIAGNOSTIC DES HÉMIPLÉGIES

Tableau 188. — Sémiologie des hémiplégies.

TOPOGRAPHIE	SÉMOLOGIE	SIGNES ASSOCIÉS ÉVENTUELS
Corticale	Hémiplégie parcellaire	Crise Bravais-Jacksonienne
Cortico-sous-corticale	Hémiplégie non proportionnelle	Déviation de la tête et des yeux vers la lésion. Hémianopsie latérale homonyme. Troubles sensitifs. Aphasie (hémisphère dominant). Troubles du schéma corporel (hémisphère mineur)
Capsulaire ou capsulo-thalamique	Hémiplégie proportionnelle le plus souvent	Syndrome thalamique avec inconstamment douleurs d'apparition retardée
Péduncule, protubérance	Hémiplégie respectant la face dans les formes protubérantielles basses	Paralysie directe du III (syndrome de Weber). Paralysie directe du VII (syndrome de Millard-Gubler)
Bulbe	Hémiplégie respectant la face	Atteinte des dernières paires crâniennes du côté de la lésion
Moelle	Hémiplégie du côté de la lésion, respectant la face	Troubles sensitifs profonds du côté de la lésion, anesthésie thermique et douloureuse controlatérale (syndrome de Brown-Séquard)
ORIENTATION DIAGNOSTIQUE		
Installation brutale de l'hémiplégie	Infarctus ou hémorragie cérébrale. Hémiplégie post-critique	
Installation progressive	1. Processus expansif intracrânien : tumeur, hématome, abcès. Extension des troubles en tache d'huile ; crises convulsives, hypertension intracrânienne 2. Causes dégénératives (syndrome de Mills)	

CÉPHALÉES

La majorité des céphalées sont bénignes, appartenant à la catégorie des céphalées primaires, qui comprend les migraines et autres céphalées vasculaires, et les céphalées de tension. Les céphalées primaires sont caractérisées par leur chronicité et leur caractère stéréotypé. Les céphalées symptomatiques doivent être reconnues rapidement car elles peuvent être secondaires à des affections graves. Leur caractère récent, évolutif ou leur intensité doivent attirer l'attention.

1. *Céphalées aiguës* : méningites, hémorragie méningée, hypertension intracrânienne aiguë.

2. *Hémicrâniés* : migraines et autres algies vasculaires, artérite temporale, causes ophtalmologiques (glaucome).

3. *Céphalées diffuses paroxystiques* : migraines, hypertension artérielle paroxystique, sinusite aiguë.

4. *Céphalées persistantes* : tumeurs intracrâniennes, hypertension artérielle, polyglobulie, insuffisance respiratoire chronique, sinusites chroniques, vice de réfraction (myopie, astigmatisme), céphalées post-traumatiques.

5. *Céphalées psychogènes* : hypocondriaques, déprimés, etc.

Diagnostic

1. Préciiser ses caractères : ancienneté, mode d'apparition, topographie, uni- ou bilatérale, horaire, rythme, symptômes associés, sensibilité aux antalgiques, antécédents familiaux, terrain psychologique du patient.

2. Examen neurologique général et du fond d'œil.
3. Une attention particulière doit être portée aux céphalées récentes ou d'installation brutale, à un changement de caractère de céphalées chroniques.

Explorations

Indiquées chaque fois qu'un diagnostic de céphalée symptomatique est évoqué ou devant toute céphalée suspecte d'une cause lésionnelle. Les examens doivent être choisis en fonction de l'orientation clinique :

1. Dans tous les cas : imagerie par scanner ou IRM, en sachant que cette dernière est plus utile au diagnostic des lésions hypophysaires et la seule capable de déceler les anomalies de la charnière. Biologie : hémogramme, CRP.

2. Fond d'œil : indispensable en cas de troubles visuels et pour le diagnostic des hypertension intra-crâniennes « bénignes ».

3. Céphalée brutale avec signes méningés : scanner en première intention, éventuellement ponction lombaire avec recherche de pigments si le début remonte à plus de 12 heures et scanner normal.

4. Céphalée fébrile : scanner, puis ponction lombaire.

5. Examens ORL indiqués pour rechercher un foyer sinusien, et ophtalmologique (champ visuel, acuité visuelle, strabisme).

MIGRAINE

Diagnostic

1. Migraine sans aura : céphalée survenant par crises de 4 à 72 heures, d'intensité modérée ou sévère, unilatérale ou bilatérale, pulsative, avec phonophobie et photophobie, nausées et/ou vomissements, améliorée par le repos et aggravée par l'effort.

2. Migraine avec aura : céphalées précédées ou accompagnées de troubles visuels (scotome scintillant), de paresthésies voire d'aphasie.

Les crises débutent dans l'enfance ou l'adolescence, il existe une notion familiale (80 % des cas) ; leur fréquence augmente en période prémenstruelle, diminue pendant la grossesse.

Explorations

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire dans les formes typiques. En cas de doute sur la présence d'une autre cause : scanner, IRM.

Traitement

1. De la crise :

- a) En première intention : paracétamol, aspirine avec ou sans métoprolopramide ; la codéine ou le dextropropoxyphène sont à éviter (risque d'abus).

- b) En cas d'inefficacité : anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène, diclofénac, naproxène) ou triptans (voie orale, sublinguale ou spray) ou les deux en association ; la prise d'un triptan peut être renouvelée après 2 heures, au maximum 1 fois par 24 heures en cas de récurrence après une première prise efficace. Le tartrate d'ergotamine ne doit en aucun cas être associé aux triptans.

2. Traitement de fond médicamenteux : indiqué en cas de crises fréquentes ou invalidantes.

a) En première intention : bêtabloquants (propranolol, aténolol, métoprolol), amitriptyline, oxétorone ou pizotifène.

b) En cas d'inefficacité : indoramine, valproate de sodium, topiramate, flunarizine. La dihydroergotamine et le méthysergide sont aujourd'hui peu prescrits car incompatibles avec les triptans.

3. Traitement de fond non médicamenteux : relaxation, biofeed-back, hypnose, acupuncture utiles si le « stress » semble jouer un rôle dans l'évolution de la maladie migraineuse.

4. Migraines cataméniales : œstradiol en gel.

5. Abus médicamenteux ou état de mal migraineux (son aboutissement possible) : sevrage sous couvert de tranquillisants et d'amitriptyline, au besoin en perfusion intraveineuse pendant quelques jours.

ALGIE VASCULAIRE DE LA FACE

Équivalent extracrânien de la migraine, localisé au territoire de l'artère carotide externe ou de l'une de ses branches (*migrainous neuralgia* ou *cluster headache* des Anglo-saxons). Affection rare, en principe idiopathique, prédominant chez l'homme de la trentaine, avec parfois antécédents familiaux, volontiers déclenchée par l'abus de l'alcool ou du tabac.

Diagnostic

1. Basé sur les caractères de la douleur, unilatérale centrée autour de l'œil, durant de 15 minutes à 2 heures, survenant à heures fixes, volontiers en début de nuit, pouvant se répéter pendant une période puis disparaître, affectant l'homme plus souvent que la femme. Elle intéresse une hémiface, toujours la même, s'accompagne au cours de l'accès de phénomènes vasomoteurs et sécrétoires concomitants à type de rhinorrhée, de rougeur conjonctivale ou de larmoiements (classiques syndromes de Sluder, de Charlin, de Vail ou de Gardner).

2. Évolution typiquement en « chapelet », survenant plusieurs fois par jour, pendant plusieurs semaines de suite pour cesser ensuite pour une période indéterminée.

3. S'assurer de l'absence de sinusite, d'un glaucome, de lésions dentaires.

Traitement

Repose sur le sumatriptan injectable (voie sous-cutanée) ou l'oxygène au masque à 7 l/min. En cas de période prolongée ou de forme chronique, on peut utiliser le vérapamil en traitement de fond ou, en cas d'échec, le carbonate de lithium ou les corticoïdes. Des formes particulières de céphalée vasculaire (hémicrânie paroxystique, hémicrânie continue) affectant presque uniquement les femmes méritent d'être connues malgré leur rareté en raison de leur grande sensibilité à l'indométacine. Les problèmes posés par les céphalées de l'artérite temporale de la maladie de Horton sont évoqués par ailleurs (voir p. 1012).

NÉVRALGIE DU TRIJUMEAU

Syn : névralgie faciale essentielle, tic douloureux de la face. Affecte le sujet âgé, la femme dans les deux tiers des cas. À distinguer des névralgies symptomatiques, liées à l'atteinte du trijumeau sur la base du crâne ou dans la fosse postérieure par une tumeur, dans le tronc cérébral par une plaque de démyélinisation, un

ramollissement ou une tumeur. Dans ce groupe, existent habituellement des signes permanents d'atteinte du trijumeau, éventuellement des structures avoisinantes.

Diagnostic

1. Crises douloureuses, brèves (de quelques secondes à 2 minutes) et d'une extrême intensité, suivies d'une période réfractaire vraie de quelques minutes ; le malade ne souffre pas entre les accès. Les crises sont principalement diurnes.

2. Localisation de la douleur à une branche du trijumeau.

3. Zone « gâchette » située dans le territoire sensitif d'une des branches du nerf trijumeau (maxillaire supérieur le plus souvent : pommette, aile du nez, lèvre supérieure, gencive supérieure). Sa stimulation par le contact déclenche une crise, en dehors des périodes réfractaires.

4. Fait essentiel : l'examen neurologique est normal.

5. Cause habituelle : conflit vasculo-nerveux de la fosse postérieure à rechercher par l'IRM.

Principales complications

Risque suicidaire si les douleurs ne sont pas contrôlées.

Traitement

1. Médical : carbamazépine ou autres anti-épileptiques (phénytoïne, lamotrigine, gabapentine, prégabaline), ou baclofène, seuls ou en association. En cas d'état de mal, clonazépan ou fosphénytoïne.

2. Chirurgical, en cas de résistance au traitement médical. Soit levée d'un conflit vasculo-nerveux (avec en principe guérison définitive), soit chirurgie palliative :

a) la thermocoagulation : destruction sélective des fibres nociceptives dans le territoire douloureux. Elle laisse une hypoesthésie extra-lemniscale. La récurrence est fréquente, mais la procédure peut être répétée ;

b) la compression par ballonnet : destruction non sélective des fibres nociceptives, avec risque de troubles sensitifs séquellaires de l'hémiface.

3. Radiothérapie ciblée *gamma-knife* : action thérapeutique retardée, mais évite la nécessité d'une anesthésie générale.

NÉVRALGIE DU GLOSSO-PHARYNGIEN

Idiopathique, ou secondaire à une tumeur de l'angle ponto-cérébelleux.

Diagnostic

Zone « gâchette » et douleur fulgurante à la base de la langue et dans la région amygdalienne.

Traitement

Superposable à celui de la névralgie du trijumeau.

NÉVRALGIE D'ARNOLD

On évoque le rôle des traumatismes, de l'arthrose cervicale ou de toute autre lésion locale.

Diagnostic

Algies unilatérales de la nuque et des deux tiers postérieurs du crâne avec parfois hypoesthésie et douleur à l'émergence du nerf (C1-C2-C3).

Traitement

Guérison spontanée ou après infiltration de novocaïne-hydrocortisone.

**TUMEURS DE LA FOSSE POSTÉRIEURE
CHEZ L'ENFANT**

Les plus fréquentes chez l'enfant sont le médulloblastome vermien, l'épendymome, le gliome du tronc cérébral et l'astrocytome cérébelleux.

I. ASTROCYTOME LOBAIRE

Guérison définitive si l'exérèse a pu être complète.

Diagnostic

Syndrome cérébelleux progressif à prédominance cinétique et hypertension intracrânienne avec parfois raideur de la nuque, attitude anormale de la tête, voire crises toniques d'engagement.

II. MÉDULLOBLASTOME VERMIEN

Touche le jeune enfant (5 ans en moyenne). Survie à 5 ans de l'ordre de 40 %.

Diagnostic

Syndrome cérébelleux prédominant sur les troubles de l'équilibre, les troubles vestibulaires ; syndrome de la ligne médiane. Hypertension intracrânienne d'évolution rapide avec signes d'engagement. Fièvre possible.

Traitement

Exérèse partielle complétée par la radiothérapie.

III. ÉPENDYMOME

Pronostic plus défavorable chez les plus jeunes (< 3 ans).

Diagnostic

Repose sur le scanner et l'IRM.

Traitement

Chirurgie, éventuellement complétée par chimiothérapie et/ou radiothérapie si exérèse incomplète.

IV. GLIOME DU TRONC CÉRÉBRAL

Touche le grand enfant et adulte. Pronostic très sombre.

Diagnostic

Atteinte successive des nerfs crâniens, en particulier VI, VII, des voies cérébelleuses, vestibulaires, pyramidales et sensitives. Hypertension intracrânienne très tardive. Repose sur le scanner et l'IRM.

Traitement

Radiothérapie et chimiothérapie peu efficaces ; tumeurs inopérables.

**TUMEURS DE LA FOSSE POSTÉRIEURE
CHEZ L'ADULTE**

Les tumeurs cérébelleuses primitives sont plus rares que chez l'enfant ; les métastases sont la cause la plus fréquente. Le tronc cérébral peut aussi être le siège de gliomes, de lymphomes ou d'épendymomes.

Les tumeurs extraparenchymateuses sont fréquentes, mais bénignes : méningiomes, kyste épidermoïde, kystes arachnoïdiens, schwannome de l'acoustique (voir ci-dessous). Les chordomes du clivus, se traduisant par des paralysies de nerfs crâniens d'évolution parfois fluctuante, sont d'évolution lente, mais inextirpables.

Leur diagnostic repose sur le scanner et l'IRM, le diagnostic étiologique sur la mise en évidence du cancer primitif (poumon et tube digestif en premier lieu).

SCHWANNOME DE L'ACOUSTIQUE

Syn : neurinome de l'acoustique.

Diagnostic

1. Surdité unilatérale de perception, d'installation très lente, avec acouphènes, syndrome vestibulaire périphérique avec inexcitabilité vestibulaire du côté atteint.

2. Anesthésie cornéenne puis atteinte cérébelleuse cinétique homolatérale.

3. Audiogramme (p. 1745), potentiels évoqués auditifs (voir p. 1749), scanner et surtout IRM avec injection de gadolinium.

Traitement

Le pronostic est d'autant meilleur que la tumeur est plus petite, qu'il n'y a pas d'hypertension intracrânienne, que le malade est plus jeune. Les tumeurs les plus volumineuses doivent être opérées, avec une quasi-certitude de surdité définitive et un risque de paralysie faciale, les plus petites peuvent être traitées par radiothérapie stéréotaxique (*gamma-knife*).

TUMEURS SUS-TENTORIALES

1. Tumeurs primitives extra-parenchymateuses bénignes (méningiomes), intraparenchymateuses (gliomes, lymphomes) d'évolution variable. Tumeurs dysembryoplasiques (DNET), rares, à l'origine d'épilepsies pharmaco-résistantes.

2. Tumeurs secondaires fréquentes : valeur de la notion de cancer opéré, d'une image thoracique anormale, de plusieurs images au scanner.

Diagnostic

1. Crises d'épilepsie focales ou généralisées d'apparition récente chez un adulte. C'est le mode de révélation habituel des tumeurs d'évolution lente (méningiomes, astrocytomes de bas grade, oligodendrogliomes).

2. Signes en foyer aphasia, déficit moteur, sensitif ou sensoriel d'aggravation progressive associés ou non à des crises d'épilepsie et parfois à un syndrome confuso-démontiel d'installation rapide. C'est le tableau habituel des tumeurs malignes : gliomes de haut grade (glioblastomes) et métastases.

Ces signes peuvent être associés à une hypertension intracrânienne ; céphalées, obnubilation mais l'œdème papillaire fait souvent défaut.

Explorations

Scanner et IRM sont actuellement les examens de base. Ils précèdent la biopsie chirurgicale ou stéréotaxique selon les cas, et si possible l'exérèse. Les angiographies ne sont indiquées que dans des cas particuliers.

Traitement

Exérèse chirurgicale lorsqu'elle est possible ; traitement anti-œdémateux ; traitement anticonvulsif. Radiothérapie et éventuellement chimiothérapie complémentaire dans les gliomes. Chimiothérapie et parfois radiothérapie dans les lymphomes.

TUMEURS DE LA RÉGION HYPOPHYSAIRE

Causes : adénomes hypophysaires (voir p. 911), craniopharyngiome chez l'enfant, rare chez l'adulte (voir p. 915), méningiomes, gliome du chiasma, anévrismes géants.

Diagnostic

Association évocatrice de signes endocriniens (hypopituitarisme, aménorrhée, galactorrhée ou acromégalie) et de perturbations du champ visuel (hémianopsie bitemporale) par atteinte chiasmatique.

Explorations

1. Examens endocriniens (voir p. 1691).
2. IRM de la région sellaire montrant parfaitement les tumeurs de la région et leurs rapports avec le chiasma optique, le plancher du III^e ventricule et la selle turcique.

Traitement

Adénomes : chirurgie sélective par voie basse si possible, radiothérapie, traitement hormonal substitutif (voir Adénome à prolactine, p. 912). Dans les tumeurs supra-sellaires, l'abord chirurgical nécessite une craniotomie.

NEUROBLASTOME

Syn : ganglio-neuroblastome, sympathoblastome. Tumeur maligne embryonnaire développée à partir des cellules de la crête neurale. Affecte 1 enfant sur 8 000, en règle avant l'âge de 5 ans. La découverte récente d'une mutation du gène *ALK* (codant pour un récepteur de la tyrosine kinase) chez les sujets atteints ouvre des possibilités de dépistage, voire de nouveaux traitements de cette tumeur.

Diagnostic

Évoqué chez un petit enfant devant :

1. Une tumeur à développement abdominal, à la palpation.
2. Des signes de compression médullaire.
3. Une hépatomégalie d'aspect tumoral (syndrome de Pepper).
4. Un hématome orbitaire en rapport avec une métastase osseuse (syndrome de Hutchinson).
5. Une diarrhée motrice, des opsoclonies-myoclonies (mouvements involontaires rapides et irréguliers des membres et des yeux).

Explorations

1. Augmentation des catécholamines ou de leurs précurseurs (acide homovanillique, dopamine) dans les urines.
2. Présence d'amas cellulaires métastatiques caractéristiques dans la moelle osseuse (ponction et/ou biopsie).
3. Examens radiologiques osseux, scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc, scintigraphie au MIBG (131-méthyl-iodo-benzyl-guanidine : fixation électrique sur le tissu tumoral).
4. Dosage de l'énolase spécifique des neurones (NSE, voir p. 1786).
5. Ferritine sérique dont l'augmentation a une valeur pronostique défavorable.

Traitement

1. Chirurgie seule dans les formes localisées extirpables (curabilité 75 %).

2. Dans les formes non extirpables, polychimiothérapie de « réduction tumorale », puis chirurgie et, selon le degré de maladie résiduelle, radio- et chimiothérapie post-opératoires ou mieux, chez les enfants de plus de un an, forte chimiothérapie associée à une autogreffe de moelle.

ŒDÈME CÉRÉBRAL

Peut être secondaire : a) à une cause générale : hypertension artérielle sévère, glomérulonéphrite aiguë, éclampsie ; b) à une cause infectieuse cérébrale : encéphalite nécrosante, abcès du cerveau à une tumeur, en particulier métastases cérébrales, glioblastomes ; c) à un accident vasculaire cérébral : hémorragie ou ramollissement ; d) à une intoxication par la vitamine A.

L'œdème cérébral ajoute sa gravité à celle de la lésion et expose à des accidents d'engorgement.

Traitement

Dans les tumeurs, le traitement médical de l'œdème repose sur la corticothérapie. Dans l'infarctus cérébral, le traitement fait appel au mannitol, et à la chirurgie dans les infarctus cérébelleux ainsi que dans certains infarctus sylviens étendus chez le sujet jeune.

HYPERTENSION INTRACRÂNIENNE

L'augmentation de la pression à l'intérieur de la boîte crânienne peut être liée à un œdème cérébral, à la présence d'une lésion expansive intracrânienne, à un obstacle à la circulation du liquide céphalo-rachidien ou à l'association de ces différents processus.

Diagnostic

Basé sur :

1. Des céphalées à prédominance matinale, persistantes, associées à des nausées ou des vomissements en jet ou banals.
2. Des éclipses visuelles.
3. Puis des troubles de la conscience.

Explorations

1. Fond d'œil : œdème papillaire de stase (l'acuité visuelle est longtemps conservée) ; l'absence d'œdème n'élimine pas une hypertension intracrânienne, en particulier chez l'adulte.
2. Scanner ou IRM en urgence.

Complications

1. Engagement cérébral : coma avec troubles végétatifs, mydriase unilatérale de l'engagement temporal ; crises toniques postérieures, mort subite.
2. Cécité par atrophie optique irréversible dans les stases prolongées.

Traitement

Repos strict au lit, transfert en neurochirurgie, sauf en cas de cause médicale évidente. Traitement médical : corticoïdes per os ou par voie veineuse, mannitol, glycérol. Le diagnostic étiologique représente une extrême urgence et permet seul d'espérer un traitement efficace.

HYPOTENSION INTRACRÂNIENNE

Elle s'observe le plus souvent dans les suites d'une ponction lombaire, mais peut survenir spontanément. Plus rarement, l'hypotension intracrânienne complique une

déshydratation chez le nourrisson chez lequel elle peut favoriser la constitution d'épanchements sous-duraux.

Diagnostic

Céphalées diffuses violentes survenant en orthostatisme et exacerbées par les efforts. Les maux de tête sont électivement calmés par le décubitus, les pieds du lit éventuellement surélevés. La durée est variable suivant la cause. Les céphalées post-ponction lombaire durent plusieurs jours, quelquefois plusieurs semaines.

Traitement

Repos et hydratation. En cas d'échec sur le blood-patch, injection de 10 à 20 ml de sang autologue dans l'espace épidual lombaire.

HYDROCÉPHALIE DU JEUNE ENFANT

Accumulation de liquide céphalo-rachidien (LCR) dans les cavités ventriculaires avec atrophie du parenchyme et distension crânienne dès lors que les sutures ne sont pas fermées. L'hydrocéphalie peut être liée à un blocage (arachnoïdite, tumeur, sténose congénitale de l'aqueduc) ou être communicante (trouble de résorption du liquide céphalorachidien). Elle peut être congénitale ou acquise.

Diagnostic

Basé sur l'augmentation du périmètre crânien, la tension anormale et l'agrandissement de la fontanelle antérieure chez le jeune enfant.

Explorations

Echographie transfontanellaire, scanner, IRM.

Principales complications

Retard psychomoteur.

Traitement

Levée de l'obstacle éventuel quand c'est possible ; dérivation du LCR par valve ventriculo-cardiaque ou ventriculopéritonéale ou encore par ventriculo-cisternostomie.

HYDROCÉPHALIE À PRESSION NORMALE DE L'ADULTE

Syn : syndrome de Hakim. L'hydrocéphalie est liée à un trouble de la résorption du liquide céphalorachidien (LCR) primitif ou secondaire à une hémorragie méningée, un traumatisme, une méningite.

Diagnostic

Le premier symptôme est un trouble de la marche, suivi de l'apparition d'une incontinence sphinctérienne et d'un syndrome frontal. L'amélioration des symptômes et, en particulier, de la marche après une ponction lombaire évacuatrice est un argument diagnostique supplémentaire.

Explorations

1. Dilatation quadri-ventriculaire au scanner. L'IRM est utile pour éliminer un obstacle, notamment une sténose de l'aqueduc de Sylvius.

2. Le test d'écoute dichotique montre une extinction des messages parvenant à l'oreille gauche qui traduit la compression du corps calleux par les ventricules dilatés sur le bord libre de la faux.

Traitement

Dérivation du LCR par valve ventriculo-péritonéale.

ACCIDENTS ISCHÉMIQUES TRANSITOIRES

Hospitalisation recommandée dans les 24 heures en unité neurovasculaire pour explorations.

Diagnostic

Déficit neurologique ayant duré moins d'une heure sans preuve d'infarctus cérébral aigu. Les causes sont les mêmes que celles de l'accident vasculaire cérébral ischémique constitué.

Explorations

1. Rechercher une arythmie par l'interrogatoire, l'examen clinique et l'électrocardiogramme.
2. Imagerie crânienne (scanner ou IRM sans injection).
3. Écho-doppler des troncs artériels supra-aortiques (sauf si angio-scanner).
4. Hémogramme (polyglobulie), TP, TCA, CRP, glycémie, créatinine.

Traitement

Acide acétylsalicylique 160 à 300 mg en urgence, puis prévention secondaire identique à celle des accidents vasculaires cérébraux constitués.

INFARCTUS CÉRÉBRAUX ARTÉRIELS

Trois causes principales : embolie cardiaque, athérome, lacunes. Causes plus rares : dissection, syndrome des antiphospholipides.

Diagnostic

Déficit neurologique central brutal focalisé, fonction du territoire artériel concerné (troubles moteurs, sensitifs, visuels, cognitifs). Mesuré par le score NIHSS (de 0, normal, à 42).

Explorations

1. IRM (séquence de diffusion) ou scanner cérébral.
2. Électrocardiogramme, échographie et holter cardiaque.
3. Écho-Doppler des troncs supra-aortiques.
4. Glycémie, ionogramme sanguin, coagulation, hémogramme, lipides.

Traitement

1. Hospitalisation en unité neurovasculaire.
2. Thrombolyse immédiate (altéplase, 0,9 mg/kg par voie IV) possible dans les 4 h 30 qui suivent l'accident si score NIHSS entre 6 et 22 et pas de contre-indications. La thrombolyse intra-artérielle dans certains cas (occlusion de la carotide, du tronc basilaire) est réservée à des centres hautement spécialisés.
3. Acide acétylsalicylique 160 à 300 mg/j, à la 24^e heure si thrombolyse.
4. Héparine, de bas poids moléculaire (0,4 ml/24 h) si déficit du membre inférieur, non fractionnée si dissection intracrânienne.
5. Mesures non spécifiques : correction de l'hyperglycémie, de la fièvre, de l'œdème cérébral, prévention des fausses routes et des escarres, kinésithérapie et orthophonie, élaboration d'un projet médico-social dès le premier jour.

Prévention secondaire

1. Traitement des facteurs de risque (hypertension artérielle, diabète, tabac, hypercholestérolémie).

2. Anti-thrombotiques : antivitamine K si cardiopathie emboligène, acide acétylsalicylique, clopidogrel ou acide acétylsalicylique-dipyridamole dans les autres cas.

3. Endartériectomie carotidienne si sténose symptomatique à plus de 70 % ; angioplastie à discuter si chirurgie contre-indiquée.

HÉMORRAGIE MÉNINGÉE

Syn : hémorragie sous-arachnoïdienne. Irruption sanguine spontanée dans les espaces sous-arachnoïdiens. Elle peut être pure ou associée à une hémorragie intracérébrale. Les anévrismes du polygone de Willis sont la cause la plus fréquente. Penser aussi à l'endocardite d'Osler, aux thrombopénies spontanées ou iatrogènes, aux traitements anticoagulants.

Diagnostic

Basé sur :

1. Le début brutal par une céphalée intense, des vomissements, des sensations vertigineuses.

2. L'existence d'une raideur de la nuque, d'un signe de Kernig.

3. Une obnubilation entrecoupée de périodes d'agitation.

Explorations

1. Scanner cérébral sans injection : hyperdensité des espaces sous-arachnoïdiens et des citernes, parfois hydrocéphalie. Fond d'œil : possibilité d'hémorragies, d'angiome.

2. Ponction lombaire (seulement si scanner normal) : liquide céphalo-rachidien uniformément sanglant, sans coagulum ni sédiment ; il contient des pigments biliaires à partir de la 12^e heure et est xanthochromique après quelques jours.

3. Artériographie cérébrale en urgence pour détecter une malformation vasculaire et la traiter si possible par voie endovasculaire.

Principales complications

Coma avec troubles végétatifs mettant en jeu le pronostic vital. Ischémie, ramollissement cérébral en aval d'un anévrisme. Récidive.

Traitement

1. Symptomatique : repos absolu, antalgiques, vessie de glace, sédatifs en cas d'agitation ; mesures spécifiques en cas de coma.

2. Traitement de la cause : embolisation ou à défaut clippage d'un anévrisme.

HÉMORRAGIE CÉRÉBRALE

Représente 15 % de la totalité des accidents vasculaires cérébraux. L'hypertension artérielle est la première cause. Autres causes : angiopathie amyloïde (sujet âgé), malformations vasculaires (sujet jeune), tumeurs, cavernomes, traitement anticoagulant.

Diagnostic

Début typiquement marqué par un déficit brutal avec céphalées et vomissements et une aggravation secondaire, mais le tableau est dans la moitié des cas impossible à distinguer de celui d'un infarctus.

Explorations

1. Scanner sans injection (hyperdensité) ou IRM en écho de gradient (T2) montrant un hyposignal, ainsi qu'un effet de masse. Il peut exister en outre une effraction sanguine ventriculaire ou sous-arachnoïdienne suivant le volume et la localisation de l'hémorragie.

2. L'angiographie s'impose en cas de localisation atypique et dans tous les cas chez le sujet jeune.

3. Une étude de l'hémostase est indispensable.

Évolution

Très variable, elle peut aller de la mort en quelques heures jusqu'à la récupération totale, avec tous les intermédiaires. Passée la phase aiguë, la récupération après un hématome est souvent de meilleure qualité qu'après un infarctus de volume comparable. Les facteurs de pronostic sont l'âge, le volume de l'hématome et les antécédents cérébro-vasculaires.

Traitement

1. Traitement symptomatique : antalgiques, anti-œdémateux, correction de l'hypertension artérielle si elle dépasse 150/80, arrêt, s'il y a lieu, des anticoagulants.

2. La décision d'arrêter un traitement anti-agrégant plaquettaire tient compte du rapport bénéfice-risque. Les autres mesures thérapeutiques non spécifiques recommandées pour les infarctus cérébraux sont applicables ici, y compris pour la prévention des thromboses veineuses.

3. Chirurgie en cas d'hématome du cervelet et dans certains cas d'hématome lobaire lorsque l'évolution est défavorable.

THROMBOPHLEBITES CÉRÉBRALES

Elles peuvent atteindre les veines cérébrales ou les sinus de la dure-mère. Causes : infections locales ou à distance, troubles de la coagulation héréditaires ou acquis, favorisés par un traitement hormonal ou le post-partum.

Diagnostic

1. Céphalées.

2. Déficit focal ou à bascule.

3. Crises d'épilepsie.

4. Parfois syndrome d'hypertension intracrânienne isolé (occlusion du sinus sagittal).

Explorations

1. Imagerie (angio-IRM) : infarctus parfois hémorragique, signe du delta au scanner injecté, thrombose veineuse ou sinusienne.

2. Fond d'œil : œdème papillaire et turgescence veineuse.

Complications

Hypertension intracrânienne ; ramollissements cérébraux, parfois hémorragiques.

Traitement

1. Héparine non fractionnée à dose hypocoagulante même en cas d'infarctus hémorragique.

2. Antibiothérapie en cas de foyer infectieux.

3. Anti-épileptiques. Anti-œdémateux.

4. La thrombolyse est un traitement d'exception. En cas de syndrome d'hypertension intracrânienne isolé, les ponctions lombaires, voire une dérivation du liquide céphalo-rachidien sont nécessaires pour éviter la constitution d'une atrophie optique.

HÉMATOME EXTRA-DURAL

Épanchement entre crâne et dure-mère, de constitution rapide par déchirure vasculaire (artère méningée moyenne, par exemple). Il s'agit d'une urgence neuro-chirurgicale.

Diagnostic

Évoqué sur la notion d'intervalle libre : pas de perte de connaissance initiale (ou bien très brève), période sans symptôme, puis mydriase et coma qui s'aggrave en quelques heures.

Explorations

Scanner crânien sans injection, mais ne doit pas retarder l'évacuation si le diagnostic est évident et l'intervalle libre court.

Traitement

Évacuation neurochirurgicale immédiate en se passant au besoin de tout examen neuroradiologique. Le degré d'urgence est d'autant plus élevé que l'intervalle libre a été bref.

HÉMATOME SOUS-DURAL

Syn : pachyméningite hémorragique. Il s'agit quelquefois d'un hydrome. Ces collections sont souvent bilatérales et quelquefois associées à un collapsus ventriculaire.

Diagnostic

Évoqué devant :

1. L'installation progressive de céphalées, troubles psychiques, d'une obnubilation, d'un coma avec ou sans signes focalisés.

2. Un traumatisme même minime les jours ou semaines précédents.

3. Un terrain favorisant : sujet âgé, alcoolique, nouveau-né déshydraté, troubles de la coagulation ou traitement anticoagulant.

Explorations

Scanner ou IRM : l'hématome sous-dural aigu est toujours associé à une contusion, ce qui n'est pas le cas de la forme chronique.

Traitement

1. Évacuation chirurgicale et réhydratation rigoureuse quand existent des troubles de la conscience ; sinon, un traitement corticoïde anti-œdémateux s'avère souvent suffisant.

2. Surveillance clinique et scanographique.

CRISES ÉPILEPTIQUES

Peuvent survenir isolément. Leur répétition constitue les syndromes épileptiques. Leur sémiologie est variable suivant la cause. Elles peuvent être idiopathiques (sans lésion cérébrale décelable), symptomatiques (dues à une lésion cérébrale ou à toute autre cause identifiée) ou cryptogéniques (dues à une lésion cérébrale de nature indéterminée). Le pronostic et le traitement sont fonction de la cause.

1. Épilepsies idiopathiques : elles débutent avant l'âge adulte, il existe parfois des antécédents familiaux. L'examen neurologique et l'imagerie sont normaux.

2. Épilepsies symptomatiques : l'imagerie est normale en cas de cause métabolique, anormale en cas de cause lésionnelle.

3. Épilepsies cryptogéniques : elles surviennent dans le cadre d'encéphalopathies graves de l'enfance.

L'éthylisme constitue une cause en lui-même, mais peut aussi aggraver une autre épilepsie.

Diagnostic

1. Crises généralisées

a) *Grand mal tonico-clonique* : perte de connaissance brutale parfois précédée d'un vague malaise ; chute (le plus souvent en arrière) et contracture généralisée avec apnée suivie de secousses cloniques des quatre membres et du tronc ; puis phase de coma calme et profond avec respiration bruyante et mousse sanglante aux lèvres du fait de l'hypersalivation et de la morsure de la langue. Enfin, réveil après quelques minutes (mais parfois coma plus prolongé) dans un état de confusion transitoire. Le malade ne garde aucun souvenir de la crise ; la perte des urines est habituelle.

b) *Petit mal* : brève suspension de conscience (absence) durant 5 à 15 secondes en moyenne pendant lesquelles le sujet interrompt son activité, mais peut conserver des automatismes simples. Il ne garde aucun souvenir de l'absence. EEG : bouffées de pointes-ondes rythmiques diffuses d'une fréquence de 3 Hz à début et fin brusques. Lorsque l'EEG ne remplit pas ces critères on parle d'absences atypiques.

c) *Crises myocloniques* : secousses musculaires brèves associées à des pointes-ondes bilatérales à l'EEG.

d) Autres (crises toniques, atoniques...).

2. Crises partielles

Toutes les crises partielles peuvent se généraliser sous la forme d'une crise de grand mal.

a) *Crises partielles simples* (sans altération de la conscience). Les crises motrices (crises Bravais-Jacksoniennes) ou sensitives débutent à l'extrémité d'un membre, s'y limitent ou s'étendent de proche en proche. La crise peut concerner le langage, la vision (sensation lumineuse élémentaire dans une moitié du champ visuel), l'audition (hallucinations sonores élémentaires) ; elle peut être olfactive, gustative ou vertigineuse. Les crises partielles simples peuvent aussi avoir une séméiologie végétative ou psychique (hallucinations, sensation de déjà vu...).

b) *Crises partielles complexes*. Absence accompagnée d'une activité motrice variable (mâchonnement, piétinement, déambulation).

Explorations

1. L'électroencéphalogramme est l'examen clé. Le tracé est variable selon la nature des crises : anomalies paroxystiques diffuses, des anomalies focales caractéristiques (voir p. 1715).

2. Chercher une cause éventuelle par l'imagerie cérébrale et les examens biologiques (glycémie, porphyrines urinaires).

Traitement

1. Principes

Une monothérapie doit être préférée initialement. En cas d'association, tenir compte des interactions. Le dosage plasmatique, possible pour les

produits les plus anciens, permet de connaître l'observance et d'ajuster les doses si nécessaire. Lorsqu'une épilepsie n'est pas contrôlée par une polythérapie bien conduite, elle est dite pharmacorésistante. Il faut alors confier le patient à une équipe spécialisée qui évaluera la possibilité d'un traitement chirurgical : chirurgie de l'épilepsie, visant à éradiquer le foyer épileptogène (en cas de sclérose hippocampique ou de dysplasie corticale par exemple) ou stimulation vagale par exemple.

2. *Épilepsies idiopathiques* : valproate, lamotrigine, topiramate ou lévétiracetam. Clobazam ou clonazépam peuvent être utiles sur une courte durée. L'éthosuccimide est réservé au petit mal-absences. Les autres anti-épileptiques sont à éviter car ils peuvent aggraver l'épilepsie. Le pronostic est favorable, mais le traitement doit être prolongé. Certaines épilepsies idiopathiques de durée brève et à crises rares peuvent être simplement surveillées (épilepsie à paroxysmes rolandiques).

3. *Épilepsies symptomatiques* : pas de traitement si la cause est passagère (trouble métabolique ou intoxication aiguë) et pas de lésion cérébrale. Sinon un traitement est indiqué en plus de celui de la cause, très variable : tumeurs, traumatismes crâniens, séquelles d'accidents vasculaires, malformations, encéphalites, sclérose hippocampique, etc.

En plus des traitements précédents (sauf l'éthosuccimide), la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la gabapentine et la prégabaline sont utilisables. Le phénobarbital et la phénytoïne ont vu leurs indications se restreindre du fait de leur médiocre tolérance.

4. *Épilepsies cryptogéniques* : souvent difficiles à contrôler, elles relèvent des mêmes traitements que les précédentes, mais peuvent nécessiter des produits tels que le felbamate ou le vigabatrine (traitement de choix du syndrome de West) dont l'utilisation nécessite une surveillance particulière.

ÉTAT DE MAL ÉPILEPTIQUE

Habituellement déclenché par un arrêt ou une modification du traitement anticomitial ou une cause intercurrente.

Diagnostic

Crises épileptiques subintrantes responsables dans le grand mal d'un coma avec convulsions mettant en danger la vie du malade. L'état de mal au cours du petit mal et des crises focales sans généralisation est possible.

Traitement

1. Clonazépam en injection intraveineuse très lente, à raison d'une ampoule toutes les 4 à 6 heures. Chez l'enfant au-dessous de 15 ans, 1/4 à 1/2 ampoule en IV très lente toutes les 4 à 6 heures.

2. En cas d'échec, on peut y associer la phénytoïne : dose de charge chez l'adulte de 18 mg/kg, à répéter éventuellement par paliers de 5 mg/kg sans dépasser 30 mg/kg/24 h, sous contrôle des taux plasmatiques.

3. L'hémineurine est très efficace, mais entraîne des troubles de la conscience rendant la surveillance difficile.

Dans tous les cas, une surveillance EEG est nécessaire pour faire la part des crises, du coma post- ou intercritique et des troubles de la vigilance dus au traitement.

SPASMES EN FLEXION

Syn : syndrome de West. Peut survenir sur une encéphalopathie antérieure ou chez un nourrisson apparemment normal jusque là. Le pronostic est mauvais, en particulier si des signes d'encéphalopathie existaient avant l'apparition des spasmes en flexion.

Diagnostic

Myoclonies réalisant des spasmes en flexion des extrémités et du tronc, apparaissant entre 4 et 9 mois, associées à des anomalies EEG caractéristiques (hypsarythmie).

Traitement

ACTH, clonazépam ou diazépam, vigabatrine.

SYNDROME DE GÉLINEAU

Disparition des neurones hypothalamiques produisant l'hypocrétine. Facteur de risque : groupe HLA DQB1*0602.

Diagnostic

Crises de narcolepsie (endormissement invincible) et parfois de cataplexie (chutes du tonus postural souvent provoquées par une émotion agréable). Hallucinations hypnagogiques.

Explorations

Électroencéphalogramme de sommeil : raccourcissement des latences d'endormissement, excès de sommeil paradoxal.

Traitement

Modafinil ou méthylphénidate en cas d'échec. La cataplexie répond partiellement à la clomipramine et au gamma-OH.

ENCÉPHALITES

Affections aiguës ou subaiguës d'origine infectieuse avant pour conséquences des lésions encéphaliques inflammatoires diffuses non suppurées. On distingue :

1. Les encéphalites primitives virales : rage, entérovirus (polio, coxsackie, Écho), arbovirus, herpès-varicelle-zona, myxovirus.

2. Les encéphalites à prion (*protéineux infectieuses*), particules protéiques plus petites que des virus et qui seraient à l'origine de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, de certaines démences familiales, et des encéphalopathies spongiformes animales.

3. Les encéphalites secondaires des maladies éruptives, qui sont présumées allergiques (vaccine, rougeole).

4. Les encéphalites bactériennes et parasitaires (coqueluche, listériose, trypanosomiase, rickettsioses...).

5. Les encéphalites survenant au cours de l'infection par le VIH. Elles sont liées au VIH lui-même, à tous les stades, y compris à la séroconversion, ou à des infections opportunistes tardives virales : leucoencéphalite multifocale progressive à papova virus, affectant électivement la substance blanche, encéphalite toxoplasmique ou encore infection mycobactériennes cérébrales diffuses, toutes complications de l'immunodépression sévère.

Diagnostic

Basé sur :

1. Le syndrome infectieux avec d'éventuels signes non neurologiques.

2. La symptomatologie neurologique qui traduit des lésions diffuses ou focales, pseudo-chirurgicales, en particulier temporales dans l'encéphalite nécrosante de l'herpès.

3. Le syndrome méningé clinique.

4. Des notions épidémiologiques suggestives : contagé et épidémie en cours, séjour en zone d'endémie pour les arbovirus, etc.

Explorations

1. Examen du liquide céphalorachidien : réaction méningée dans les encéphalites primitives, normal dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob, la leucoencéphalite multifocale progressive (mais présence du virus JC, voir p. 1572), parfois inflammatoire dans les encéphalites post-infectieuses.

2. Électroencéphalogramme : variable, anomalies périodiques focalisées temporales dans l'encéphalite herpétique, anomalies périodiques dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

3. Enquête virale et bactériologique pouvant aboutir à l'isolement d'un agent infectieux dans le sang, le liquide céphalorachidien, les selles ou la gorge. Une ascension du taux des anticorps est indispensable pour affirmer une origine virale.

4. Intérêt du scanner et de l'IRM pour un bilan précis des lésions.

Principales complications

Coma avec troubles végétatifs mortels, état de mal convulsif. En cas de guérison, possibilité de séquelles motrices, sensorielles ou mentales.

Traitement

1. Traitement symptomatique du coma, des convulsions, des désordres métaboliques ou anoxiques.

2. Lutte contre l'œdème cérébral associé aux lésions inflammatoires (voir p. 1171).

3. Traitement étiologique, en particulier lorsqu'on pense à une encéphalite bactérienne ou une toxoplasmose (pyriméthamine).

4. Dans l'encéphalite herpétique, traitement aussi précoce que possible par l'aciclovir.

PANENCÉPHALITE SCLÉROSANTE SUBAIGUË

Encéphalite lente due à un virus identique à celui de la rougeole. Évolution presque toujours mortelle.

Diagnostic

1. Début progressif, vers 12-14 ans (parfois l'âge adulte), par des troubles du comportement quelquefois précédés d'un syndrome fébrile.

2. Puis surviennent des chutes avec phénomènes cloniques et une détérioration rapidement progressive des fonctions mentales avec hypertonie diffuse.

Explorations

Taux élevé de gammaglobulines et d'anticorps antirougeoleux dans le liquide céphalorachidien.

MALADIE DE PARKINSON

Affection dégénérative due à une perte progressive des neurones dopaminergiques de la pars compacta du locus niger. Plus fréquente chez l'homme ; début entre 50 et 60 ans, insidieux, unilatéral. Évolution progressive.

Diagnostic

Association de trois ordres de symptômes, l'un ou l'autre pouvant prédominer :

1. Akinésie : rareté du geste et perte des automatismes comme le clignement spontané, le balancement du bras à la marche.
2. Hypertonie avec signe de la roue dentée à la mobilisation passive des segments de membre ; l'hypertonie peut être à l'origine de douleurs péri-articulaires.
3. Tremblement de repos, exagéré par le calcul mental, cédant au cours du mouvement volontaire.

Ces symptômes perturbent l'écriture (micrographie, tremblement), la parole (palilalie), la mimique (faciès figé). Ils peuvent entraîner une invalidité croissante pouvant conduire à un état grabataire. Dépressions réactionnelles, syndromes confusionnels sont possibles.

Traitement

1. En première intention avant 70 ans, agonistes des récepteurs dopaminergiques : bromocriptine, lisuride, pergolide, ropinirole, pramipexole, piribédil. Les trois premiers sont des dérivés de l'ergot de seigle, ce qui les rend moins maniables. Tous augmentent le risque de confusion mentale chez le sujet âgé.

2. En première intention à partir de 70 ans, DOPA associée à un inhibiteur de la décarboxylase et éventuellement à l'entacapone, inhibiteur de la catéchol-O-méthyl transférase. Les résultats sont remarquables et rapides sur le tonus et l'akinésie, plus lents sur le tremblement. Après 7 à 10 ans de traitement surviennent des fluctuations motrices, alternance de dyskinésies et de blocages (effets on-off).

3. L'apomorphine peut être utilisée en injection sous-cutanée (stylo injecteur pré-rempli ou à l'aide d'une pompe implantée). Elle permet de débloquer de façon spectaculaire certains patients sujets à des phénomènes « on-off » très invalidants.

4. Anticholinergiques dans les syndromes parkinsoniens des neuroleptiques et parfois les formes purement tremblantes de la maladie de Parkinson : tropatépine, trihexyphénidyle.

5. La chirurgie de la maladie de Parkinson a connu une évolution remarquable ces dernières années grâce à l'implantation d'électrodes de stimulation sous-thalamiques ou pallidales ou à la stéréotaxie destructrice thalamique classique, toujours efficace dans les formes hypertremblantes mal contrôlées par la dopathérapie. Les implantations avec stimulation sont plutôt indiquées dans les formes très invalidantes tardives. Les contre-indications sont les troubles cognitifs et les troubles posturaux.

SYNDROMES PARKINSONIENS « ATYPIQUES »

Les trois premières affections ci-dessous ont en commun leur pronostic sévère en raison d'une évolution en quelques années vers une hypertonie généralisée résistante à la DOPA.

I. PARALYSIE SUPRANUCLÉAIRE PROGRESSIVE

Syn : maladie de Steele-Richardson.

Diagnostic

Caractérisé par une akinésie axiale, une paralysie de la verticalité du regard, un syndrome frontal et un syndrome pseudo-bulbaire.

II. ATROPHIE CORTICO-BASALE

Diagnostic

Akinésie axiale associée et une atteinte asymétrique des membres de type dystonique, et troubles cognitifs.

III. ATROPHIE MULTI-SYSTÉMATISÉE

Diagnostic

Associe de façon variable des signes extra-pyramidaux, pyramidaux et cérébelleux à une dysautonomie sévère (prédominante dans le syndrome de Shy et Drager), sans troubles cognitifs.

IV. MALADIE À CORPS DE LEWY

Diagnostic

Syndrome parkinsonien souvent DOPA-sensible associé à une démence proche de la maladie d'Alzheimer. Elle se singularise par la survenue précoce d'hallucinations visuelles, d'épisodes inopinés de confusion mentale et par la possibilité d'une dysautonomie.

Traitement

Les troubles cognitifs peuvent être un temps sensibles aux traitements cholinergiques utilisés dans la maladie d'Alzheimer.

AUTRES SYNDROMES PARKINSONIENS

Peuvent être le fait d'une intoxication (oxyde de carbone, manganèse), d'une maladie de Wilson (voir p. 643), de traumatismes répétés (boxeurs professionnels), et quelquefois d'une tumeur. L'encéphalite de Von Economo (1917-1925) a laissé de nombreuses séquelles extrapyramidales. La cause actuellement la plus fréquente est le syndrome parkinsonien des neuroleptiques.

Diagnostic

Tableau clinique moins pur que dans la maladie de Parkinson. Les syndromes associés au traitement par neuroleptiques sont surtout marqués par une grande hypertonie, parfois des dyskinésies.

Traitement

Les anticholinergiques de synthèse préviennent l'apparition de l'hypertonie.

TORTICOLIS SPASMODIQUE

Peut être isolé ou s'intégrer dans une grande dystonie de torsion.

Diagnostic

Mouvement involontaire de rotation indolore de la tête, que le sujet peut ramener en position normale par un geste antagoniste.

Traitement

Injections périodiques de toxine botulinique aux points moteurs des muscles les plus actifs dans ce mouvement involontaire. Ces injections doivent être répétées tous les 2 à 3 mois et complétées par de la rééducation.

ABCÈS DU CERVEAU

La formation de l'abcès collecté est précédée d'une phase d'encéphalite suppurée accompagnée d'un gros œdème cérébral. Le pronostic est grave ; le diagnostic souvent trop tardif.

Diagnostic

Basé sur :

1. Des signes neurologiques en foyer d'aggravation progressive associés à un syndrome d'hypertension intracrânienne et/ou à des signes méningés.

2. La notion de foyer infectieux (otite chronique, sinusite, abcès du poumon), et d'un shunt circulatoire droit gauche : cardiopathie cyanogène, localisation pulmonaire d'une angiomatose de Rendu-Osler (voir Télangiectasie héréditaire, p. 1023).

3. Altération de l'état général ; l'amaigrissement est constant, mais la fièvre peut manquer.

4. Il faut savoir penser à la possibilité d'un abcès même en l'absence de syndrome infectieux car la prescription de corticoïdes dans l'hypothèse d'une tumeur serait désastreuse.

Explorations

L'imagerie (scanner ou IRM) montre un ou plusieurs processus expansifs avec prise de contraste en couronne.

Traitement

1. La ponction de l'abcès permet l'évacuation du pus et l'identification du germe. Les évolutions mortelles en cas de diagnostic tardif ou erroné, ou sur des terrains particulièrement fragiles.

2. Le traitement médical est anti-œdémateux, antibiotique et anti-épileptique. Il peut suffire à la phase présuppurative si le germe est connu ou probable, même en cas d'abcès multiples. La capacité de passage de la barrière hémato-encéphalique et l'efficacité sur les germes anaérobies sont des critères de choix des antibiotiques.

MÉNINGITE CÉRÉBROSPINALE À MÉNINGOCOQUE

Complication épisodique d'une épidémie de rhinopharyngite à méningocoque. Isolement 30 jours après la guérison clinique ou bien jusqu'à deuxensemencements négatifs de la gorge à plus de 8 jours d'intervalle. Maladie à déclaration obligatoire.

Diagnostic

Comporte les trois étapes suivantes :

1. Syndrome méningé : céphalée, vomissements, raideur de la nuque, signe de Kernig.

2. L'allure aiguë, la fièvre font penser à une méningite purulente aiguë qui a de fortes chances d'être à méningocoque si l'on constate des arthralgies, un purpura pétéchial, un herpès labial.

3. La *ponction lombaire* confirme le diagnostic.

Explorations

1. Liquide céphalorachidien louche ou franchement purulent (exceptionnellement hémorragique) et hypertendu. À la cellule de Nageotte,

leucocytes innombrables. Sur lame, polynucléaires souvent altérés et méningocoques extra- et intracellulaires à Gram négatif. L'ensemencement sur gélose-ascite précise la variété A ou B du germe. Hyperprotéinorachie, hypoglycorachie.

2. Prélèvement de gorge du malade et de son entourage.

Principales complications

1. Septicémie à méningocoque (voir p. 791), métastases purulentes purpura fulminans (syndrome de Waterhouse-Friderichsen).

2. Cloisonnement méningé, pyocéphalie, épanchements sous-duraux chez l'enfant.

3. Séquelles sensorielles (surdité) ou psychiques.

Traitement

1. Avant l'identification du germe : ampicilline 6 à 8 g/j chez l'adulte, 100 mg/kg chez l'enfant, associée à la gentamicine (2 à 3 mg/kg).

2. Modification ultérieure éventuelle du traitement après antibiogramme.

AUTRES MÉNINGITES PURULENTES AIGÜES

Les plus fréquentes sont post-otitiques. Les germes les plus habituels sont le pneumocoque, le streptocoque, le bacille de Pleiffer, le staphylocoque, etc.

Diagnostic et traitement

Identiques à ceux de la méningite à méningocoque. Toujours tenir compte dans le choix des antibiotiques :

1. De leur toxicité et de la perméabilité de la barrière méningée.

2. Du germe responsable (intérêt de l'étude du pouvoir bactériostatique et bactéricide des antibiotiques et de leurs associations).

3. De la porte d'entrée, du terrain, des traitements antérieurs (corticothérapie, immunosuppresseurs, antibiothérapie...).

MÉNINGITE TUBERCULEUSE

Touche l'enfant non vacciné par le BCG, l'adulte transplanté ou présentant d'autres localisations tuberculeuses, l'immunodéprimé et l'alcoolique.

Diagnostic

1. Soupçonné sur les signes cliniques :

a) *Chez l'enfant* : altération progressive de l'état général avec troubles du caractère, fléchissement scolaire ; parfois crises convulsives, diplopie, déficit localisé. Plus tard, survient un syndrome méningé, avec des paralysies oculomotrices, des troubles végétatifs, des troubles de la vigilance. Évolution spontanée : décès dans un coma fébrile.

b) *Chez l'adulte*, la symptomatologie peut être comparable à celle de l'enfant, en particulier chez le transplanté, ou davantage marquée par des signes neurologiques : crises focales ou généralisées, déficit localisé, rétention d'urine ou encore troubles psychiques avec altération fébrile de l'état général.

2. Le diagnostic est confirmé par l'examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) ; la ponction lombaire doit être au besoin répétée avant la mise en route du traitement.

Explorations

1. Examen du fond d'œil : exceptionnellement tubercules de Bouchut ou granulations miliaires.

2. Radiographie pulmonaire : adénopathie médiastinale chez l'enfant ; miliaire, mise en évidence de BK dans les crachats.

3. L'examen du LCR est l'examen clé : liquide clair, hypertendu.

a) Chimie : hyperprotéinorachie (1 à 4 g/l ou davantage en cas de blocage), glucose et chlorure abaissés (doivent être comparés aux dosages sanguins).

b) Réaction cellulaire : 50 à 300 éléments/mm³ ; lymphocytes, mais parfois polynucléaires non altérés au début ou formule mixte.

c) Le BK est difficilement mis en évidence à l'examen direct et nécessite une mise en culture ; trois prélèvements de LCR sont nécessaires. La mise sous traitement doit se faire avant le résultat des cultures et de l'antibiogramme. Le diagnostic par amplification génomique (PCR) est peu fiable.

4. Au cours du traitement, surveillance du LCR avec épreuves manométriques pour dépister un blocage par arachnoïdite spinale.

Complications

Arachnoïdite au-dessus de toute ressource chirurgicale, séquelles psychomotrices, hydrocéphalie.

Traitement

Voir Traitement antituberculeux, p. 516. La corticothérapie peut se justifier en cas de diagnostic tardif ou de formes graves afin de prévenir ou limiter la formation d'arachnoïdite spinale ou péricérébrale, mais ne peut être instituée que si l'on est certain de contrôler l'infection.

AUTRES MÉNINGITES LYMPHOCYTAIRES

En dehors de la tuberculose, les réactions méningées à lymphocytes sont aussi observées au cours de différentes pathologies :

1. La syphilis nerveuse.

2. La spirochétose, la brucellose, les listérioses.

3. Le zona, les oreillons, la poliomyélite, les encéphalites virales ; l'infection par VIH et cytomégalovirus.

4. La méningite lymphocytaire curable. D'origine souvent indéterminée, elle touche les sujets jeunes. Elle est marquée par une forte lymphocytose (200 à 300/mm³) et guérit spontanément. Ce syndrome est réalisé par divers virus, tels celui de la chorioméningite lymphocytaire, les virus coxsackies ou ECHO.

5. Les tumeurs du névraxe.

SYPHILIS NERVEUSE**Diagnostic**

Basé sur :

1. L'existence d'une ou plusieurs des manifestations neurologiques évocatrices (tabès, signe d'Argyll Robertson, ou paralysie générale, voir ces mots, ci-dessous).

2. Les antécédents de syphilis clinique et sérologique.

3. Les signes viscéraux associés (aortite).

Explorations

1. Sérologie syphilitique sanguine positive : voir p. 1558.
2. Liquide céphalorachidien : hypercytose modérée avec hyperprotéinorachie.
3. Sérologie syphilitique est positive à de rares exceptions près : test de Nelson, 90 % ; réaction d'immunofluorescence : 96 %.

Traitement

Pénicillinothérapie (voir Syphilis, p. 1089).

PARALYSIE GÉNÉRALE

C'est une méningo-encéphalite syphilitique subaiguë diffuse.

Diagnostic

Basé sur :

1. Les troubles de l'humeur et du comportement, le plus souvent de type hypomaniaque, associés à un appauvrissement intellectuel.
2. Le tremblement, une dysarthrie.
3. Les autres manifestations d'une syphilis nerveuse ou viscérale (voir Syphilis nerveuse ci-dessus).

Explorations

Scanner : atrophie corticale et dilatation ventriculaire. Tests mentaux. Liquide céphalorachidien : liquide clair lymphocytaire, hyperprotéinorachie.

Principales complications

Évolution rapidement progressive vers la démence et la mort. Les séquelles mentales sont fonction de la précocité du traitement.

Traitement

Pénicillinothérapie (voir Syphilis, p. 1089).

TABÈS

Sclérose syphilitique des cordons postérieurs de la moelle le plus souvent dorsale (tabes dorsalis).

Diagnostic

Basé sur :

1. Le syndrome cordonnal postérieur : douleurs fulgurantes, ataxie, signe de Romberg, perte du sens de position des orteils et de la sensibilité vibratoire.
2. L'abolition des réflexes rotuliens et achilléens.
3. L'absence de déficit moteur, de signes pyramidaux et de troubles des sensibilités superficielles.
4. Les arthropathies nerveuses (genou et plus rarement pied, hanche, rachis).
5. Les crises douloureuses épigastriques (crises viscérales).
6. Association à d'autres signes de syphilis nerveuse : signe d'Argyll Robertson, névrite optique, etc.

Principales complications

Impossibilité de la marche par ataxie grave ou (et) arthropathie. Cécité (tabès amaurotique), crises douloureuses répétées.

Traitement

La pénicillinothérapie (voir Syphilis, p. 1089), indispensable, a peu de chances de faire rétrocéder les troubles existants. Antalgiques si douleurs. L'orthopédie des arthropathies est très aléatoire.

SIGNE D'ARGYLL ROBERTSON

Ce signe peut être observé dans la syphilis nerveuse et dans certaines neuropathies chroniques (diabète, amylose, névrite hypertrophique familiale...).

Diagnostic

Abolition du réflexe photomoteur avec conservation du réflexe pupillaire à l'accommodation convergente. Les pupilles sont en myosis, parfois irrégulières.

SYNDROME D'ADIE

Syn : pupille tonique. Affection quelquefois familiale, non évolutive.

Diagnostic

Lenteur de la contraction et décontraction pupillaire à la convergence, avec abolition (ou très grande lenteur) du réflexe photomoteur. Il s'y associe souvent une abolition des réflexes rotuliens et achilléens.

COMPRESSIONS MÉDULLAIRES AIGÜES

Le plus souvent traumatiques, quelquefois infectieuses (épidurite staphylococcique) ; entraînant un tableau de myélite aiguë transverse.

Traitement

Décompression d'extrême urgence (si elle est possible) : la récupération est malheureusement illusoire si la paraplégie est flasque, totale, motrice et sensitive.

COMPRESSIONS MÉDULLAIRES LENTES

Urgence diagnostique et thérapeutique. Principales causes :

1. Rachidiennes et extra-durales : lymphomes, maladie de Hodgkin, myélome, métastases, spondylodiscites, maladie de Paget, cervicarthrose, malformations, hernies discales.

2. Intradurales (extra-médullaires) : neurinomes, méningiomes, coulées métastatiques.

Diagnostic

Basé sur :

1. Un syndrome lésionnel, le premier en date mais parfois absent : douleur radiculaire fixe augmentant à la toux et au décubitus, associée ou non à une bande d'hypoesthésie dans le même territoire ; déficit moteur radiculaire avec abolition des réflexes correspondants.

2. Un syndrome sous-lésionnel traduisant la souffrance de la moelle : déficit moteur réalisant d'abord une paraparésie spasmodique qui va progressivement s'aggraver ; troubles sensitifs subjectifs (douleurs cordonnales), objectifs (hypoesthésie, puis anesthésie à tous les modes mais pouvant prédominer au début sur les sensibilités thermiques) ; la limite supérieure des troubles sensitifs sous-lésionnels est horizontale

(quand elle siège sur le tronc) et parfois décalée par rapport au syndrome radiculaire ; troubles sphinctériens constants.

3. Douleurs et rigidité segmentaire du rachis.

4. La nature exacte de la compression n'est souvent déterminée que par l'examen anatomopathologique après exérèse chirurgicale.

Explorations

1. IRM en urgence, avec ou sans radiographies de la colonne vertébrale centrées sur la zone suspecte.

2. La ponction lombaire est contre-indiquée (risque d'aggravation). Elle montrerait une dissociation albumino-cytologique.

Complications

Paraplégie progressive en flexion ; risque de myélomalacie brutale irréversible en particulier dans les compressions néoplasiques, aggravation possible dans les suites d'une ponction lombaire.

Traitement

Laminectomie décompressive d'urgence, à compléter par la radiothérapie dans les lésions néoplasiques. La corticothérapie est un adjuvant utile dans les compressions malignes.

MYÉLITE AIGÜE

Elle peut représenter une affection autonome (syndrome cliniquement isolé), être la première manifestation d'une sclérose en plaques ou d'une neuromyéélite optique de Devic, ou la complication d'une maladie inflammatoire générale (syndrome de Gougerot-Sjögren, sarcoïdose, lupus). Un angiome médullaire peut donner un tableau analogue.

Diagnostic

Basé sur :

1. Le début rapide, parfois fébrile, marqué par une paraplégie (ou une quadriplégie) généralement massive, flasque.
2. Des troubles sensitifs objectifs majeurs à limite supérieure nette.
3. Des troubles sphinctériens et trophiques.

Explorations

1. IRM : hypersignaux en T2 plus ou moins étendus. Toujours compléter par une IRM cérébrale pour rechercher des lésions supra-médullaires.

2. Ponction lombaire : hyperprotéinorachie modérée et réaction lymphocytaire.

Principales complications

Syndrome ascendant mortel. Escarres ; infection urinaire. L'importance des séquelles sensitivo-motrices est difficile à prévoir.

Traitement

1. Prévention des escarres, sondage vésical aseptique et prévention des déformations.
2. Corticoïdes à titre anti-inflammatoire.
3. Kinésithérapie et rééducation après la phase aiguë.

RAMOLLISSEMENTS MÉDULLAIRES

Les accidents s'observent chez les sujets âgés dans le cadre d'une athérosclérose, mais peuvent également compliquer une aortographie, une dissection aortique, un anévrisme de l'aorte abdominale, un collapsus, une compression médullaire maligne

ou un angiome de la moelle. Le ramollissement peut n'intéresser que le territoire de l'artère spinale antérieure et respecter les cordons postérieurs ou être total.

Diagnostic

Basé sur :

1. Un début brutal avec douleurs projetées.
2. Une paraplégie flasque avec troubles sphinctériens majeurs.
3. Une anesthésie superficielle à tous les modes (ou thermo-algique en cas d'infarctus de la spinale antérieure) à limite supérieure nette, niveau dorsal bas le plus souvent.

Explorations

1. IRM de la moelle.
2. Angiographie sélective en fonction du contexte et des rares possibilités thérapeutiques (angiome médullaire).

Traitement

Symptomatique et rééducation.

SCLÉROSE COMBINÉE DE LA MOELLE

Syn : syndrome de Lichtheim, syndrome neuro-anémique. Atteinte simultanée des cordons postérieurs et du faisceau pyramidal. Elle révèle ou complique une carence en vitamine B₁₂. Le mécanisme est incertain (déficit en méthionine intracellulaire possible).

Diagnostic

1. Troubles sensitifs profonds et déficit moteur avec signe de Babinski bilatéral. Les réflexes ostéo-tendineux sont souvent abolis.
2. Plus rarement, atteinte des paires crâniennes, troubles de l'humeur.

Diagnostic

1. Troubles sensitifs profonds et déficit moteur avec signe de Babinski bilatéral. Les réflexes ostéo-tendineux sont souvent abolis.
2. Plus rarement, atteinte des paires crâniennes, troubles de l'humeur.

Explorations

Dosage de la vitamine B₁₂ sérique, hyperhomocystéinémie (voir p. 1616).

Traitement

Vitamine B₁₂ parentérale, à prolonger selon la cause de la carence (voir p. 367).

SCLÉROSE EN PLAQUES

Affection démyélinisante acquise du système nerveux central. Elle est de nature inflammatoire, probablement auto-immune. Les lésions démyélinisantes sont souvent associées à des lésions axonales irréversibles dans les formes sévères. L'affection est plus fréquente chez la femme entre 18 et 45 ans, mais peut se révéler à tout âge, dans les deux sexes. Formes frontières : syndrome cliniquement isolé (1 seule poussée), syndrome de Devic associant myélite et névrite optique caractérisé par la présence d'anticorps anti-aquaporine.

Diagnostic

Il repose sur la preuve d'une dissémination spatiale et temporelle des lésions, apportée par la clinique et l'IRM.

Les manifestations cliniques initiales les plus habituelles sont :

1. Un déficit moteur d'origine centrale, sensitif ou sensitivo-moteur focal (monoplégie, paraparésie ou paraplégie, hémiparésie ou hémiplégie) d'évolution spontanément régressive dans la plupart des cas, en tout cas lors des premières poussées.

2. Des troubles sensitifs, remarquables par la richesse des troubles subjectifs.

3. Une névrite optique unilatérale accompagnée de douleurs rétro-orbitaire.

4. Des signes d'atteinte du tronc cérébral : diplopie, dysarthrie, troubles de l'équilibre procédant de lésions mixtes vestibulaires centrales et cérébelleuses.

Explorations

1. L'IRM sans et avec contraste au gadolinium est actuellement l'examen de première intention. Les foyers multiples d'hypersignaux de la substance blanche en T2, sans effet de masse, prenant ou non le gadolinium, à distribution périventriculaire et empiétant sur le corps calleux, sous-corticaux ou médullaires, sont caractéristiques dans un contexte clinique évocateur. L'IRM est parfois négative au début.

2. Liquide céphalo-rachidien : hyperprotéinorachie inférieure à 1 g/l avec augmentation oligoclonale des immunoglobulines et une réaction lymphocytaire avec moins de 50 éléments/mm³.

3. Les latences des potentiels évoqués visuels ou somesthésiques peuvent être allongées.

Évolution

Imprévisible lors des premières poussées. On distingue : a) des *formes rémittentes*, évoluant par poussées avec peu de manifestations résiduelles entre les poussées ; b) des *formes secondairement progressives*, qui après une évolution initiale par poussées évoluent vers l'accumulation de lésions et de signes déficitaires sans récupération ; enfin c) des *formes progressives d'emblée*, plus fréquentes après 50 ans, et souvent à début médullaire. Dans les formes sévères, le syndrome ataxo-spasmodique, les troubles cognitifs et les troubles sphinctériens constituent les facteurs majeurs de handicap.

Traitement

1. Des poussées : toujours indiqué sauf si la poussée se résume à de discrets troubles sensitifs, il repose sur une corticothérapie brève, sous forme de bolus de corticoïdes IV (par exemple 1 g de Solumédrol par jour pendant 3 à 5 jours).

2. Traitements de fond : indiqué si les deux dernières poussées sont survenues en moins de 2 ans.

a) En première intention, on utilise les immunomodulateurs : soit les interférons bêta-1a ou bêta-1b, soit l'acétate de glatiramer.

b) En cas d'échec, ou d'emblée dans les formes les plus évolutives : natalizumab, anticorps monoclonal comportant un risque de leuco-encéphalopathie multifocale progressive.

c) Pour les formes les plus graves : mitoxantrone.

3. Traitement symptomatique à ne pas négliger : antispastique (Liorésal, Dantrium) ; traitement des troubles sphinctériens ; physiothérapie et soutien psychologique.

MYÉLINOLYSE CENTRALE DU PONT

Anatomiquement caractérisée par une zone de démyélinisation située en plein centre du pied de la protubérance et respectant morphologiquement en grande partie les axones qui la traversent. *Principales causes* : dénutrition, alcoolisme, affection chronique cachectisante, hyponatrémie de toute origine. Une correction rapide de l'hyponatrémie semble souvent à l'origine du développement de ce syndrome.

Diagnostic

Développement rapide, en quelques heures ou jours, d'un état stuporeux dont on ne peut tirer le patient. Signes pyramidaux des quatre membres. Motilité oculaire normale. Évolution le plus souvent mortelle, mais des récupérations lentes sont possibles.

Explorations

La démyélinisation centro-pontique peut être décelée dans certains cas par le scanner ou, au mieux, par la résonance magnétique qui donne des images tout à fait démonstratives.

LEUCODYSTROPHIES

Affections progressives de la substance blanche (infantile, juvénile ou de l'adulte) dont le diagnostic n'est souvent qu'anatomique. Mortalité de 100 %.

Diagnostic

Troubles du comportement avec détérioration mentale et des troubles moteurs et sensoriels. La distinction clinique est difficile avec les dyslipidoses cérébrales, les encéphalites subaiguës et la leuco-encéphalite de Schilder (affection proche de la sclérose en plaques).

Traitement

Aucun.

ADRÉNO-LEUCODYSTROPHIE

Affection héréditaire liée à l'X (mutation en Xq28), caractérisée par une anomalie de bêta-oxydation des peroxyosomes avec accumulation d'acides gras saturés à longue chaîne et touchant surtout le système nerveux, les glandes surrénales et les cellules de Leydig.

Diagnostic

1. La forme de l'enfant se manifeste entre 4 et 8 ans par une altération intellectuelle sévère avec cécité corticale, troubles de l'audition et déficit moteur.

2. La forme de l'adulte, ou adréno-myélonéuropathie, débute entre 20 et 30 ans par une raideur progressive des membres inférieurs accompagnée de déficit moteur, de troubles de la coordination et d'une polyneuropathie. Toutes les formes à début tardif s'accompagnent de signes d'insuffisance surrénale lente commençant dans l'enfance, d'hypogonadisme et parfois de calvitie.

Explorations

1. Présence d'inclusions lamellaires cytoplasmiques dans les cellules de Schwann examinées en microscopie électronique après biopsie nerveuse.

2. Présence, chez tous les sujets, de taux élevé d'acide gras saturé à très longues chaînes non branchées, en particulier d'acide hexacosanoïque (acide cérotique) ; dépistage sur élévation du taux d'ACTH sanguin.

Traitement

Symptomatique seulement.

**HÉRÉDO-DÉGÉNÉRESCENCES
SPINOCÉRÉBELLEUSES**

Affections dégénératives familiales portant sur le cervelet et les voies cérébelleuses, le faisceau pyramidal et les cordons postérieurs. Diverses combinaisons sont possibles, y compris au sein d'une même famille. La fréquence des pieds creux y est très remarquable. Cause inconnue.

1. Maladie de Friedreich (voir ci dessous).

2. Autres ataxies spino-cérébelleuses. Plusieurs variétés d'ataxies familiales autosomiques dominantes sont actuellement identifiées : syndrome cérébelleux progressif pouvant être associé à des signes pyramidaux, des troubles oculomoteurs, une neuropathie optique.

MALADIE DE FRIEDREICH

Transmission autosomique récessive. Due à une insertion de triplets nucléotidiques GAA dans l'intron 1 du gène de la frataxine en 9q13-21.1. Cette découverte permet le diagnostic par génétique moléculaire.

Diagnostic

Basé sur :

1. Le début progressif vers 10-15 ans par des troubles de la coordination consécutifs à l'atteinte cérébelleuse et sensitive profonde.

2. Une aréflexie tendineuse, une dysarthrie, un signe de Babinski bilatéral. Une amyotrophie distale, des pieds creux, une scoliose sont possibles.

Principales complications

Aggravation lente, développement possible d'une amyotrophie type Charcot-Marie-Tooth (voir p. 1201). Une surveillance cardiaque périodique est nécessaire du fait de la fréquence du développement d'une atteinte myocardique avec troubles de la conduction qui peuvent nécessiter la mise en place d'un stimulateur.

Traitement

Pas de possibilités réelles.

ATAXIE-TÉLANGIECTASIE

Syn : maladie de Louis-Bar. Rare (1 naissance/300 000). Transmission récessive autosomique. Affection héréditaire à transmission autosomique récessive, associée à une mutation (gène ATM : 11q22-q23), exposant au risque de cassures chromosomiques et à un risque de développement de maladies malignes (leucémies, lymphomes, cancers du sein et du poumon).

Diagnostic

1. Syndrome cérébelleux avec note extrapyramidale.
2. Télangiectasies (conjonctives bulbaires).
3. Déficit immunitaire portant surtout sur les lymphocytes T.
4. Retard de croissance et vieillissement prématuré.
5. Dépistage des hétérozygotes (ascendants, collatéraux) par mise en évidence de la mutation.

Traitement

Symptomatique (du déficit immunitaire notamment).

ATROPHIES CÉRÉBELLEUSES

Ensemble des affections dégénératives du cervelet et des voies cérébelleuses.

Les causes sont multiples :

1. Chez l'adolescent et l'enfant, l'atrophie s'intègre le plus souvent dans le cadre d'une maladie de Friedreich (voir p. 1192).

2. À l'âge moyen de la vie : atrophie olivo-ponto-cérébelleuse, atrophie cérébelleuse corticale primitive ou secondaire à une intoxication alcoolique ou à une affection néoplasique. Il existe de nombreuses formes familiales démembrées par la génétique moléculaire.

AMYOTROPHIES DES MAINS

1. Cause médullaire : sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot), syringomyélie, troubles circulatoires chez les sujets âgés.

2. Cause radiculaire : cervicarthrose, côte cervicale.

3. Cause tronculaire : atteinte des nerfs des membres supérieurs : traumatique, canal carpien (médian).

4. Cause musculaire primitive : myopathie s'intégrant dans le cadre d'une atteinte plus diffuse.

5. Amyotrophie des processus polynévritiques et polyradiculonévritiques.

SYRINGOMYÉLIE

Cavitation centrale de la moelle cervicale susceptible de se développer vers la région bulbaire. La syringomyélie peut être secondaire à une malformation de la charnière (malformation de Chiari) ou à une lésion médullaire (infectieuse, traumatique ou tumorale).

Diagnostic

Basé sur :

1. Le syndrome lésionnel (membres supérieurs, extrémité ou racine) avec déficit moteur et amyotrophie, hypotonie et abolition des réflexes ostéo-tendineux correspondants.

2. Une zone suspendue d'anesthésie thermo-algésique avec conservation de la sensibilité tactile (dissociation thermo-algésique).

3. Le syndrome sous-lésionnel : paraparésie spasmodique.

4. Les arthropathies nerveuses des membres supérieurs.

5. Une cyphoscoliose fréquente.

Explorations

L'IRM est l'examen de choix.

Principales complications

Poussées plus ou moins résolutes, parfois inquiétantes sur le plan vital (troubles de déglutition par extension bulbaire : syringobulbie).

Traitement

Pas de traitement régulièrement efficace ; décompression chirurgicale en cas de syndrome d'Arnold-Chiari associé. Une dérivation syringo-péritonéale peut être tentée dans les formes les plus évolutives mais donne souvent des résultats décevants.

SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Syn : maladie de Charcot. Maladie dégénérative des neurones moteurs centraux et des motoneurones périphériques situés dans la moelle et les noyaux des nerfs crâniens. Elle prédomine après 50 ans, mais peut affecter les adultes plus jeunes. Évolution progressive irrémédiable de durée extrêmement variable, de 18 mois à plus de 10 ans. Il existe 5 % de formes familiales dont certaines sont liées à une mutation du gène codant pour la superoxyde dismutase.

Diagnostic

Basé sur :

1. Le déficit moteur des muscles de la main et de l'extrémité des membres supérieurs avec amyotrophie et hypotonie (main d'Aran-Duchenne) ; les réflexes ostéo-tendineux correspondants sont conservés (atteinte pyramidale).
2. Les fasciculations au niveau des membres supérieurs et éventuellement de la langue.
3. La paraparésie spasmodique aux membres inférieurs.
4. L'absence de tout signe sensitif subjectif et objectif.
5. Plusieurs formes cliniques suivant la topographie de l'atteinte initiale : spinale (début unilatéral par le membre supérieur le plus souvent), bulbaire, pseudo-polynévritique (début distal aux membres inférieurs), diplégie brachiale amyotrophique (début proximal aux membres supérieurs), formes spastiques pures, formes associées à une démence, à un syndrome parkinsonien.

Explorations

1. Électrodiagnostic : signes de dénervation aux quatre membres, vitesses de conduction motrice longtemps normales.
2. Liquide céphalorachidien : parfois hyperprotéinorachie modérée sans réaction cellulaire.

Principales complications

Apparition d'une paralysie labio-glossolaryngée qui existe parfois d'emblée et même isolément (forme de Duchenne) et conduit à la mort. La rapidité évolutive est très variable d'un cas à l'autre. Certaines formes voient leur évolution se prolonger sur plus de 15 ans, tandis que d'autres se terminent en 1 an ou 2.

Traitement

1. Riluzole : il permet une augmentation modeste de l'espérance de vie sans ventilation.
2. Traitement symptomatique : gastrostomie d'alimentation en cas de troubles menaçants de la déglutition ; ventilation « non invasive » au masque en pression positive utile au stade précoce de l'insuffisance respiratoire. La ventilation assistée par trachéotomie est à discuter en fonction du contexte.

AMYOTROPHIES SPINALES HÉRÉDITAIRES

I. AMYOTROPHIE SPINALE INFANTILE

DE WERDNI-GHOFFMANN

Neuropathie périphérique motrice pure (corne antérieure de la moelle), héréditaire frappant l'enfant parfois même pendant la vie fœtale. Le tableau associe hypotonie, déficit moteur, amyotrophie, déformations et rétractions tendineuses. Le développement intellectuel est normal. Tendance à l'aggravation avec paralysie respiratoire qui conditionne le pronostic vital.

II. AMYOTROPHIE SPINALE JUVÉNILE DE KUGELBERG WELANDER

Début chez le grand enfant ou l'adolescent. Déficit moteur progressif pseudo-myopathique avec hypertrophie musculaire. Souvent aggravation progressive et mort en 5 à 15 ans. Stabilisation possible chez certains malades.

III. AMYOTROPHIE SPINALE DE L'ADULTE

À l'origine de certaines atrophies de type Charcot-Marie.

NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

Conséquence de l'atteinte des neurones périphériques. Elles réalisent des tableaux variables selon la topographie des lésions.

I. ATTEINTE DE LA CORNE ANTÉRIEURE DE LA MOELLE

Atteinte motrice pure avec amyotrophie, fasciculations, crampes, par lésion du motoneurone périphérique. Principales causes :

1. Aiguës : essentiellement la poliomyélite antérieure aiguë.
2. Chroniques et progressives : sclérose latérale amyotrophique (association à des signes pyramidaux).

II. POLYNÉVRITE

Atteinte sensitivo-motrice bilatérale, synchrone et symétrique, du prolongement distal des neurones périphériques, prédominant à l'extrémité distale des membres. Évolution subaiguë ou chronique, rarement aiguë. LCR normal. Vitesses de conduction nerveuse peu diminuées en cas d'atteinte axonale, très diminuées si la démyélinisation segmentaire des fibres prédomine. Principales causes :

1. Carencielles : alcool, pellagre.
2. Intoxications : alcool, plomb, arsenic, solvants industriels, etc.
3. Métaboliques : diabète, insuffisance rénale, amylose primitive ou secondaire, dysglobulinémie, leucodystrophie métachromatique.
4. Médicamenteuses : alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vincalécoblastine, vindésine), métronidazole à fortes doses et misonidazole, dapsone, disulfirame, isoniazide, perhexiline, almitrine, cisplatine, didanosine.
5. Paraneoplasiques.
6. Inflammatoires, rares : lupus érythémateux disséminé.

III. MONONÉVRITE ET MULTINÉVRITE

Lésions uniques ou multiples, totales ou parcellaires, de troncs nerveux réalisant des atteintes isolées ou disséminées, successives et asymétriques. Indication à une biopsie nerveuse et musculaire. Principales causes : lèpre, périartérite noueuse, diabète, sarcoïdose, infiltrations néoplasiques, sclérose post-radiothérapie, névrite hypertrophique primitive sporadique ou familiale, neuropathie démyélinisante multifocale, infection par VIH.

IV. POLYRADICULONÉVRITE

Atteinte des troncs nerveux et des racines médullaires, grossièrement symétrique, pouvant toucher aussi les nerfs crâniens. Le prototype en est le syndrome

de Guillain-Barré. L'hyperprotéinorachie est la règle. Principales causes : syndrome de Guillain-Barré, diphtérie, polyradiculonévrites chroniques.

V. MÉNINGORADICULITE ET MÉNINGORADICULONÉVRITE

Lésions des méninges, des racines et souvent des troncs nerveux. Principales causes :

1. Infiltrations malignes (recherche de cellules anormales dans le LCR).
2. Processus infectieux : maladie de Lyme, infection par VIH, infection zostérienne, cytomégalovirus.
3. Processus inflammatoires sans cause identifiée.

POLYNÉVRITES ALCOOLIQUES

Atteinte systématisée sensitivo-motrice, bilatérale et symétrique des neurones périphériques dans leur segment tronculaire.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'installation progressive d'un déficit moteur de type périphérique portant de façon symétrique sur les extrémités des membres inférieurs (muscles releveurs du pied) et secondairement parfois les membres supérieurs.
2. Les troubles sensitifs subjectifs (crampes, douleurs à la pression des mollets, hyperesthésie cutanée).
3. Une hypoesthésie distale à tous les modes, suivant une topographie longueur dépendante.
4. Amaigrissement fréquent.

Explorations

Le liquide céphalorachidien est normal. Les vitesses de conduction nerveuses sont peu diminuées : neuropathie axonale.

Principales complications

Association à d'autres complications de l'alcoolisme (troubles psychiques, encéphalopathie carencielle, névrite optique, cirrhose...). Association à la tuberculose.

Traitement

Sevrage absolu et définitif de toute forme d'alcool, associé à une nutrition correcte. Vitamine B₁ par voie parentérale (500 mg/j, IM). Rééducation motrice.

NEUROPATHIES DIABÉTIQUES

Complication fréquente et souvent révélatrice du diabète chez l'adulte. Polymorphisme clinique remarquable.

Diagnostic

1. Polynévrite à prédominance sensitive avec hypoesthésie en chaussette, arflexie achilléenne puis rotulienne, hypoesthésie vibratoire distale ; elle doit être dépistée à l'aide du monofilament. Le défaut de perception du monofilament témoigne d'une neuropathie clinique avec un risque de mal perforant. Rares formes à prédominance motrice.
2. Mononévrite avec atteinte fréquente des nerfs crural (douleurs à type de décharge électrique, de broiement, dysesthésie de contact),

oculomoteurs (III et IV), plus rarement des nerfs du membre supérieur ; multinévrites.

3. Association possible chez le même patient des deux types de neuropathie.

4. Neuropathie végétative fréquente : diarrhée, impuissance, troubles mictionnels, gastroparésie, hypotension orthostatique, troubles du rythme cardiaque, troubles de la sudation, modifications pupillaires, parfois signe d'Argyll Robertson (voir p. 1187).

Pronostic et évolution

Les mononévrites guérissent spontanément. Les polynévrites peuvent être améliorées à long terme par un bon contrôle du diabète.

Traitement

1. Symptomatique. Douleurs neuropathiques : carbamazépine, gabapentine ; parésie gastrique : métoclopramide, dompéridone ; hypotension orthostatique : port de bas de contention, fludrocortisone.

2. Préventif et étiologique : les neuropathies sont moins fréquentes dans les diabètes bien contrôlés.

PORPHYRIE AIGÜE INTERMITTENTE

Trouble héréditaire du métabolisme des porphyrines, responsable d'attaques récidivantes de douleurs abdominales et de troubles neurologiques graves. Transmission autosomique dominante ; pénétrance variable ; plus fréquente chez la femme ; il existe des porteurs sains.

Diagnostic

1. Apparition des troubles après la puberté ; parfois à l'occasion de prises médicamenteuses.

2. Les attaques se manifestent d'abord par des *douleurs abdominales* pseudo-chirurgicales, parfois lombaires, accompagnées de constipation sévère.

3. Les *troubles psychiques* apparaissent ensuite : agitation, pleurs, cauchemars.

4. La *neuropathie* s'installe ensuite en quelques jours et peut progresser pendant 1 à 4 semaines. Atteinte périphérique motrice débutant souvent aux membres supérieurs et parfois à la racine, symétrique ou asymétrique. Les nerfs crâniens peuvent être atteints (VII, X, oculomoteurs). Au niveau des membres, amyotrophie rapide et aréflexie ostéo-tendineuse. Dans les formes sévères, possibilité de troubles respiratoires. Troubles sensitifs (paresthésies et hypoesthésie superficielle) dans 50 % des cas, en gant et chaussette, mais parfois seulement sur le tronc et la partie proximale des membres. Crises comitiales dans 25 % des cas. Troubles végétatifs fréquents (tachycardie, fièvre, hyponatrémie).

5. Émission d'urines foncées d'emblée, après exposition à la lumière ou chauffage en milieu acide.

Évolution

Décès possible au cours des poussées par atteinte végétative. Ailleurs, récupération lente, en quelques semaines. Rechutes possibles.

Explorations

Élévation des taux de porphobilinogène et d'acide delta-aminolévulinique dans les urines, pendant et, souvent, entre les attaques. Le meilleur test est la comparaison de l'activité de l'uroporphyrinogène 1 synthétase des globules rouges du patient avec celle de ses parents.

Traitement

1. Préventif : c'est l'essentiel du traitement (voir tableau 189).

2. Lors d'une attaque : traitement symptomatique des troubles ventilatoires ; chlorpromazine pour les troubles psychiques ; diazépam ou clonazépam en cas de crises convulsives ; régime riche en hydrates de carbone ; rééducation.

Tableau 189. — Produits interdits aux patients atteints de porphyrie.

Acide méfénamique	Enflurane	Oxybutynine
Acide nalidixique	Ergotamine et dérivés	Paracétamol
Acide pipémidique	Érythromycine	Pargyline
Acide piromidique	Étamsylate	Pentamidine
Alcool	Éthenzamide	Pentazocine
Alcuronium	Éthosuximide	Pentoxifylline
Alfadolone-alfaxolone	Étidocaïne	Phénacétine
Alizapride	Étomidate	Phénazone
Allopurinol	Famotidine	Phénobarbital
Alpidem	Fénofibrate	Phénoxybenzamine
Alprazolam	Fénoprofène	Phénylbutazone
Alvérine	Fénovérine	Phénytoïne
Amidopyrine	Fipexide	Pipampérone
Amineptine	Floctafénine	Pipébuzone
Amiodarone	Fluconazole	Piribédil
Amobarbital	Fluméquine	Pirprofène
Androgènes	Flunarizine	Pravastatine
Artémizole	Flurbiprofène	Prazépam
Articaïne	Fluvoxamine	Prénylamine
Astémizole	Gemfibrozil	Prilocaïne
Baclofène	Glutéthimide	Primidone
Barbituriques	Griséofulvine	Probénécide
Benzbromarone	Halofantrine	Progabide
Benzylthiouracile	Halothane	Progestatifs
Bépridil	Hexapropymate	Propafénone
Bêta-histine	Hydantoïnes	Propanthéline

Pour tout renseignement : Service Porphyries, Hôpital Louis-Mourier, Colombes 92701.
Tél : 01 47 60 63 34.

Tableau 189. — Produits interdits aux patients atteints de porphyrie. (suite)

Bromocriptine	Hydralazine	Pyrazinamide
Bupivacaïne	Hydroxyzine	Pyrocaïne
Buspirone	Ibuprofène	Quinapril
Busulfan	IMAO	Quinine + dérivés
Captopril	Isoniazide	Ranitidine
Carbamazépine	Kétamine	Rilménidine
Carisoprodol	Kétoconazole	Roxithromycine
Céfuroxime	Lidocaïne	Sécobarbital
Chloramphénicol	Loflazépine	Simvastatine
Chlormézanone	Loprazolam	Spironolactone
Chloroquine	Loxapine	Succinimides
Cibenzoline	Mébévérine	Sulfamides
Ciprofibrate	Mébubarbital	Sulfinpyrazone
Clobazam	Médifoxamine	Sulpiride
Clofibrate	Méphénésine	Sultopride
Clométacine	Mépivacaïne	Tamoxifène
Clométhiazole	Méprobamate	Tétrazépam
Clomifène	Métapramine	Théophylline
Clonidine	Méthyl dopa	Tiapride
Clorazépine	Méthylergométrine	Ticlopidine
Clotiazépam	Méthypylone	Tilbroquinol
Cyclophosphamide	Métronidazole	Tiliquinol
Danazol	Mexilétine	Tinidazole
Dapsone	Miansérine	Tolbutamide
Dexfenfluramine	Miconazole	Trazodone
Dextromoramide	Nifédipine	Triazolam
Dextropropoxyphène	Nitrazépam	Triméthadione
Diazépam	Nizatidine	Trimipramine
Dihydralazine	Noramidopyrine	Valproate de sodium
Dimenhydrinate	Nordazépam	Valpromide
Disopyramide	Œstrogènes	Véralipride
Dosulépine	Œstroprogestatifs	Vigabatrine
Éconazole	Ondansétron	Viloxazine
Énalapril	Ornidazole	Zolpidem

Pour tout renseignement : Service Porphyries, Hôpital Louis-Mourier, Colombes 92701.
Tél : 01 47 60 63 34.

MALADIE DE WESTPHAL

Syn : paralysie périodique avec hypokaliémie. Affection familiale ou sporadique débutant à l'adolescence.

Diagnostic

1. Accès paralytiques de 12 à 36 heures survenant à la fin d'une nuit précédée d'un repas riche en glucides et d'un surmenage physique.

2. Déficit moteur, sans troubles sensitifs, avec abolition de la contraction idio-musculaire, touchant le tronc et les quatre membres.

Les accès ont tendance à s'atténuer vers 35-40 ans. Les cas mortels (paralysie respiratoire, arrêt cardiaque) sont exceptionnels.

Explorations

Pendant l'accès, hypokaliémie.

Traitement

Évolution spontanément régressive, mais accélérée par la recharge potassique (3 g/l de KCl dans du soluté glucosé en perfusion IV lente). Un régime hypoglucidique avec supplément en ClK, les diurétiques épargneurs de potassium, peuvent réduire la fréquence des accès.

MALADIE DE GAMSTORP

Syn : paralysie périodique avec hyperkaliémie. Familiale, plus rare que la maladie de Westphal.

Diagnostic

Les accès sont beaucoup plus brefs avec dysesthésies. Association parfois d'une myotonie. L'hyperkaliémie est modérée.

NÉVRITES HYPERTROPHIQUES FAMILIALES

Rattachées au cadre des maladies de Charcot-Marie-Tooth, et actuellement démembrées grâce aux contributions de la génétique moléculaire. Elles s'accompagnent, en principe, d'une hypertrophie palpable des troncs nerveux, bien inconstante en pratique.

I. FORMES DOMINANTES

Elles correspondent à la forme commune démyélinisante de la maladie de Charcot-Marie-Tooth. La forme la plus fréquente est due à une duplication du gène codant pour la protéine de la myéline périphérique PMP22.

Diagnostic

Début dans la deuxième enfance, mais peuvent n'être symptomatiques qu'à l'âge adulte ou rester inapparentes.

Explorations

1. Vitesses de conduction nerveuses sont très diminuées, même chez les sujets asymptomatiques.

2. Mise en évidence de l'anomalie moléculaire sur ADN lymphocytaire, dispense dorénavant de la biopsie nerveuse.

II. FORMES DITES RÉCESSIVES

Elles correspondent à la maladie de Dejerine-Sottas classique. Il s'agit en fait d'un syndrome regroupant plusieurs affections dont certaines à transmission dominante apparaissant de novo ou chez des enfants de parents ayant une forme

cliniquement inapparente. La forme récessive vraie est exceptionnelle. La génétique moléculaire permet le démembrement de ce syndrome.

Diagnostic

Début généralement précoce dans l'enfance, évolution lente mais subissant parfois des poussées. Pieds creux et amyotrophie distale avec déficit moteur progressif. Signe d'Argyll Robertson. Hypertrophie palpable des troncs nerveux.

Explorations

Hyperprotéïnorachie fréquente. Vitesse de conduction nerveuse effondrée aux 4 membres. Biopsie nerveuse : prolifération schwannienne en bulbe d'oignon.

III. FRAGILITÉ DES NERFS À LA PRESSION

Maladie autosomique dominante relativement fréquente due à une délétion d'une copie du gène codant pour la protéine PMP 22, sur le chromosome 17.

Diagnostic

Épisodes de déficits sensitivomoteurs tronculaires succédant à des compressions modérées. Ces paralysies sont spontanément réversibles mais peuvent finir par laisser des séquelles.

Explorations

Les vitesses de conduction nerveuse sont très ralenties dans les zones de compression anatomiques normales. Le diagnostic se fait par génétique moléculaire. Dans les cas où cet examen n'est pas concluant, la biopsie nerveuse permettra de visualiser les renflements myéliniques en saucisse caractéristiques.

AMYOTROPHIE DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

Variété d'amyotrophie distale. Les formes familiales dépendent rarement de dégénérescences systématisées du névraxe, tandis que d'autres sont dues à une atteinte périphérique souvent par un processus de névrite hypertrophique (voir Névrites hypertrophiques familiales, ci-dessus). Il existe des formes sporadiques.

Diagnostic

Gracilité des extrémités des membres aboutissant à l'aspect « mollet de coq » aux membres inférieurs. La gêne fonctionnelle est modérée. Par ailleurs, pieds creux, réflexes ostéo-tendineux abolis, et troubles sensitifs le plus souvent discrets. Certaines neuropathies acquises chroniques peuvent donner des aspects comparables.

Explorations

Vitesses de conduction nerveuse très diminuées aux 4 membres, même chez les sujets asymptomatiques dans les formes démyélinisantes.

MALADIE DE REFSUM

Syn : ichtyose congénitale (voir Icthyoses, p. 1030).

Diagnostic

Début dans l'enfance. Neuropathie périphérique chronique hypertrophique s'accompagnant d'ataxie, de surdité, de rétinite pigmentaire, d'ichtyose.

Explorations

La présence d'acide phytanique dans les urines en permet le diagnostic.

Traitement

Un régime dépourvu d'acide phytanique procure une amélioration significative.

ACROPATHIE ULCÉRO-MUTILANTE

Il existe : a) des formes familiales (syndrome de Hicks, syndrome de Denny-Brown, maladie de Thevenard), b) des formes sporadiques et c) des formes secondaires à des neuropathies acquises (diabète, lèpre, amylose et alcool).

Diagnostic

Maux perforants plantaires, ostéo-arthropathies nerveuses des pieds compliquant des neuropathies périphériques, avec perte de la sensibilité douloureuse, respect de la force musculaire, conduisant parfois à des amputations spontanées.

Traitement

Les maux perforants guérissent à la suppression de l'appui. Surveillance et soins des pieds permettent de réduire la fréquence de ces complications dans les neuropathies s'accompagnant d'analgésie plantaire.

PARALYSIE FACIALE

Centrale, elle prédomine sur le facial inférieur ; périphérique, elle est globale à moins qu'elle ne se limite à une branche du facial.

1. *Paralysies faciales centrales* (supranucléaires) : elles sont liées aux mêmes causes que les hémiplegies (voir Diagnostic des hémiplegies, p. 1164). Une atteinte faciale peut constituer le seul signe moteur d'une tumeur frontale.

2. *Paralysies faciales périphériques* : elles sont secondaires à des lésions du noyau ou du tronc du nerf et peuvent être la conséquence de lésions intraprotubérantielles (ramollissements, tumeurs, sclérose en plaques), sous-arachnoïdiennes (tumeurs, polyradiculonévrites) ou plus distales (tumeurs, paralysie a frigore, lésions du rocher, tumeurs parotidiennes...). Les caractères de la paralysie faciale et les signes associés permettent un diagnostic topographique précis.

PARALYSIE FACIALE A FRIGORE**Diagnostic**

Installation brutale, précédée souvent de douleur mastoïdienne homolatérale, d'une paralysie faciale périphérique massive avec déviation des traits vers le côté sain, impossibilité de l'occlusion palpébrale laissant voir la déviation de l'œil (signe de Charles Bell).

Fait essentiel, cette paralysie faciale est isolée.

Explorations

Inutiles dans les formes typiques. Un examen attentif du conduit auditif externe et de la zone de Ramsay-Hunt permet d'écarter les cas de zona du ganglion géniculé révélé par une paralysie faciale.

Évolution et complications

Évolution favorable sans complications spontanées dans 90 % des cas en quelques jours ou semaines.

Complications précoces : lésions cornéennes par défaut d'occlusion palpébrale (kératite par lagophthalmie, voir p. 1496) ; tardives : hémispasme facial post-paralytique.

Traitement

La protection et la surveillance cornéenne associée à l'instillation régulière de collyre antiseptique sont nécessaires en cas d'inocclusion palpébrale. Une corticothérapie brève, dont l'efficacité reste douteuse, est éventuellement indiquée pendant quelques jours.

POLIOMYÉLITE ANTÉRIEURE AIGÜE

Syn : maladie de Heine-Medin. Affection aiguë de la corne antérieure de la moelle, liée à un entérovirus (poliovirus I, II, III). Elle touche l'enfant, mais aussi l'adulte. La maladie, estivo-automnale, revêt souvent un caractère épidémique. La généralisation de la vaccination en a fait une maladie rare. L'atteinte de la corne antérieure n'est pas la seule manifestation pathologique de cette infection virale (méningite lymphocytaire, encéphalite parfois). Déclaration obligatoire.

Diagnostic

Basé sur :

1. Un syndrome grippal particulier par l'importance des myalgies et l'existence éventuelle d'un syndrome méningé.
2. Des paralysies de type périphérique (abolition des réflexes ostéotendineux, hypotonie, amyotrophie rapide) s'installant en période fébrile et qui d'emblée sont à leur maximum. De nouvelles paralysies sont susceptibles d'apparaître aussi longtemps que dure la fièvre.
3. Une distribution à la fois diffuse et parcellaire (anarchique) du déficit moteur.
4. L'absence de tout trouble sensitif.

Explorations

1. Ponction lombaire : lymphocytose modérée (50-200 éléments/mm³), albuminorachie qui s'élève alors que la pléiocytose diminue.
2. Réactions électriques de dénervation.

Principales complications

1. Insuffisance respiratoire liée à l'apparition de paralysies respiratoires, de troubles de la déglutition, d'une paralysie du carrefour pharyngé et des muscles de la toux. S'y associent généralement des troubles végétatifs, hyperthermie, hypertension, collapsus, qui peuvent être mortels.
2. Séquelles paralytiques plus ou moins invalidantes, étendues ou limitées. Elles peuvent être majorées de rétractions, de troubles de la croissance, d'une cyphoscoliose grave.

Traitement

1. Au début, repos strict au lit. Antalgiques (acide acétylsalicylique, enveloppements chauds). Prévention des attitudes vicieuses. Surveillance respiratoire (toux, modulation du rythme respiratoire, possibilité de parler...). L'isolement en milieu spécialisé est recommandé (contagiosité et risque respiratoire). Assistance respiratoire éventuelle et traitement du syndrome végétatif.
2. Au stade séquellaire : kinésithérapie, orthopédie médicochirurgicale éventuellement.

SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Polyradiculonévrite aiguë, inflammatoire. Évolution classiquement favorable, par régression des paralysies en quelques semaines ou quelques mois. Des séquelles sont cependant possibles.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'installation rapide, sans fièvre, d'un déficit moteur de type périphérique portant sur les quatre membres et souvent le tronc et la face (diplégie). Le déficit moteur généralement symétrique, distal, et proximal.
2. Paresthésies distales ; myalgies ; troubles sensitifs profonds et souvent superficiels distaux ; aréflexie globale.

Explorations

1. Ponction lombaire : hyperprotéinorachie sans hypercytose.
2. Diminution de la vitesse de conduction nerveuse.
3. L'enquête virologique est le plus souvent vaine.

Complications

Possibilité d'insuffisance respiratoire aiguë, conséquence des troubles de la déglutition, d'une paralysie de la musculature respiratoire ; cette complication de survenue parfois très rapide impose une hospitalisation. Autres complications : syndromes végétatifs graves, embolies pulmonaires.

Traitement

1. Symptomatique, le plus important.
 - a) Surveillance rapprochée des fonctions vitales : ventilation, déglutition ; passage en unité de soins intensifs en cas de besoin ; ventilation assistée après trachéotomie parfois nécessaire pendant une durée variable.
 - b) Prévention et traitement des phlébothromboses et des syndromes végétatifs graves.
2. Échanges plasmatiques ou perfusions d'immunoglobulines polyvalentes à raison de 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours consécutifs. Ces traitements ont une efficacité équivalente et semblent diminuer la gravité de certaines formes.

NEUROPATHIES INFLAMMATOIRES DÉMYÉLINISANTES CHRONIQUES

I. POLYRADICULONÉVRITES INFLAMMATOIRES DÉMYÉLINISANTES CHRONIQUES

Diagnostic

Neuropathie à prédominance motrice des quatre membres avec aréflexie.

Explorations

1. Dissociation albumino-cytologique.
2. Signes électrophysiologiques de démyélinisation : ralentissement des vitesses de conduction, dispersion temporelle, blocs de conduction.

Traitement

Immunoglobulines IV, corticoïdes ou immunosuppresseurs.

**II. NEUROPATHIE MOTRICE MULTIFOCALE
À BLOC DE CONDUCTION****Diagnostic**

Chez un homme d'âge moyen : paralysies tronculaires des membres supérieurs d'évolution lente avec peu de troubles sensitifs et des fasciculations. Réflexes tendineux parfois conservés.

Explorations

1. Liquide céphalorachidien normal.
2. Blocs de conduction à l'électrodiagnostic.
3. Anticorps anti-GM1 fréquents dans le plasma.

Traitement

Les immunoglobulines polyvalentes IV sont le traitement de choix.

DYSAUTONOMIES

Ensemble des troubles en rapport avec une atteinte du système nerveux autonome lors d'affections dégénératives du système nerveux central ou d'affections acquises ou familiales touchant les fibres sympathiques post-ganglionnaires.

1. Dysautonomies localisées : syndrome de Claude Bernard-Horner associant myosis, ptosis et énoptalmie ; syndrome d'Adie (voir p. 1187).

2. Hypotension orthostatique idiopathique : dysautonomie tensionnelle avec impuissance, sans autre signe neurologique.

3. Neuropathies périphériques avec dysautonomie : diabète (voir Neuropathie diabétique, p. 1196) ; neuropathies amyloïdes familiales ou acquises (voir p. 1016). Au cours des polyradiculonévrites, une dysautonomie transitoire peut se voir tout comme lors des poussées de porphyrie aiguë intermittente (voir p. 1197).

4. Syndromes de Shy et Drager et le syndrome de Riley-Day (voir ci-dessous).

Traitement

C'est surtout celui de l'hypotension orthostatique. S'assurer d'abord de l'absence d'hypovolémie. Utiliser ensuite des substances agissant directement sur la paroi vasculaire : dihydro-ergotamine à dose forte. La 9-alpha-fluoro-hydrocortisone agit en augmentant la masse sanguine. Elle est souvent efficace à des doses de 50 à 100 µg/24 h, mais entraîne une hypertension artérielle de décubitus. L'utilisation de bas élastiques à mettre au lit, avant le lever, est un appoint utile.

SYNDROME DE SHY ET DRAGER

Dégénérescence plurisystématisée comportant en particulier une atrophie olivo-ponto-cérébelleuse et une perte neuronale sévère touchant les formations pigmentées du tronc cérébral et le tractus intermedio-lateralis de la moelle. Prépondérance masculine.

Diagnostic

1. Apparition vers la cinquantaine d'une dysautonomie marquée par :
 - a) une impuissance, une anhidrose, des troubles mictionnels, des troubles digestifs inconstamment ;
 - b) une hypotension orthostatique parfois retardée, mais constante et ne s'accompagnant pas de variation de pouls.

2. Syndrome extrapyramidal plus ou moins marqué, parfois syndrome cérébelleux, signes pyramidaux et atteinte neurogène périphérique plus discrète. Les fonctions supérieures sont conservées. L'évolution se fait vers l'aggravation progressive.

SYNDROME DE RILEY-DAY

Syn : dysautonomie familiale, Affection rare, transmission autosomique récessive plus fréquente chez les juifs ashkénazes. Elle est caractérisée par une atteinte au système sensitif périphérique et du système nerveux autonome. Évolution défavorable.

Diagnostic

1. Signes de dysautonomie : hypotension orthostatique, absence de larmes, crises sudorales avec hypertension et vasodilatation, dysphagie, distension gastrique, rétention urinaire.
2. Anesthésie cornéenne, troubles de la sensibilité profonde, agueusie.
3. Pneumopathies récidivantes.

MYASTHÉNIE

Bloc neuromusculaire de cause immunologique. Association fréquente à une tumeur bénigne du thymus et avec d'autres affections auto-immunes. Prédilection pour la femme jeune. Gravité variable : bénignité des formes oculaires stables ; gravité des formes généralisées avec complications bulbaires et respiratoires nécessitant une assistance respiratoire. Les formes graves se manifestent dans les 2 ans qui suivent les premiers symptômes.

Médicaments contre-indiqués : quinine, quinidine, procaïnamide, propranolol, lidocaïne, aminoglycosides, polymyxine, viomycine, colimycine, morphine, barbituriques, tranquillisants.

Diagnostic

Basé sur :

1. La topographie du déficit moteur : musculature oculaire extrinsèque, muscles de la face, de la mastication, de la phonation et de la déglutition. Atteinte éventuelle des muscles du cou, de la racine des membres et de la respiration.
2. L'aggravation du déficit moteur par l'exercice musculaire, la fatigue (plus marqué le soir, à la fin des repas...).

Explorations

1. Électromyogramme : diminution transitoire de l'amplitude de la contraction musculaire à la stimulation répétitive du nerf.
2. Recherche d'une tumeur thymique par scanner thoracique.
3. Examens immunologiques : anticorps anti-récepteur cholinergique des plaques motrices.
4. Test diagnostique à l'édrophonium (produit disponible selon une procédure temporaire d'utilisation) : injection IV lente de 2 mg en 30 secondes pour tester les réactions, puis injection de 8 mg en 30 secondes. Disparition rapide et spectaculaire des symptômes (2 à 20 minutes). Les effets muscariniques peuvent être prévenus par de l'atropine. On peut aussi utiliser le test à la Prostigmine (0,04 mg/kg en IM) dont l'action est plus lente. En cas de résultat douteux, refaire l'épreuve en double insu.

Traitement

1. Symptomatique :

a) anticholinestérasiques per os répartis dans la journée (néostigmine, ambénonium, pyridostigmine). Posologie individuelle. Surdosage : crise cholinergique avec aggravation du déficit moteur ;

b) échanges plasmatiques ou immunoglobulines intraveineuses en cas de crises aiguës ou en préparation à une intervention chirurgicale.

2. Traitements de fond :

a) thymectomie de nécessité en cas de tumeur détectée au scanner thoracique systématique ;

b) thymectomie de principe : ablation de reliquat thymique donnant ses meilleurs résultats chez la femme jeune ;

c) corticothérapie et traitement immunosuppresseur par Imurel sont indiqués pour beaucoup dès le diagnostic. Ils permettent d'obtenir assez souvent des rémissions remarquables.

MYOPATHIES

Maladies de la cellule musculaire du muscle strié.

1. Origine génétique : a) *dystrophies musculaires* : destruction progressive des fibres musculaires ; b) *myopathies congénitales* : défaut de développement des fibres pendant la vie fœtale ; c) *myopathies métaboliques* : glycogénoses, lipidoses et cytopathies mitochondriales.

2. Myopathies acquises : toxiques (*alcool*), médicamenteuses (*corticoïdes*), endocriniennes (*hypothyroïdie, hypercorticisme, maladie d'Addison*), inflammatoires.

DYSTROPHIES MUSCULAIRES

Affections musculaires primitives souvent héréditaires. Les progrès de la génétique moléculaire permettent aujourd'hui de mieux comprendre leurs altérations biochimiques et génétiques, plus difficilement d'entrevoir des solutions thérapeutiques.

Diagnostic

Basé sur certains caractères communs :

1. Le déficit moteur débute et prédomine à la racine des membres.

2. Les réflexes tendineux sont longtemps conservés ; il n'y a aucun trouble sensitif.

3. On retrouve souvent un caractère familial.

Explorations

1. Électromyographie : tracés myogènes.

2. Biopsie musculaire : irrégularité de diamètre des fibres, nécroses de fibres ; davantage de précisions sont apportées par la microscopie électronique et les études histoenzymologiques.

3. Enzymes musculaires augmentées (créatine phosphokinase).

Évolution

Aggravation progressive des troubles.

MYOPATHIE DE DUCHENNE

La plus fréquente des myopathies. Elle est due à une mutation du gène de la dystrophine, responsable de l'absence complète ou majeure de dystrophine dans la maladie de Duchenne, ou d'anomalies plus discrètes de la structure de la dystrophine dans la forme de Becker. L'affection est à transmission récessive liée à l'X.

Diagnostic

1. Forme à évolution rapide : touche les garçons (10 garçons pour 1 fille). Les troubles apparaissent très précocement, gênent la marche qui deviendra de plus en plus difficile. Au début, les mollets sont gros et durs. Progressivement, les muscles s'atrophient, les déformations articulaires se fixent. La marche devient impossible vers l'âge de 10 ans. L'enfant est exposé aux infections respiratoires. Mort entre 15 et 20 ans.

2. Forme à évolution lente (Becker) : début précoce, et évolution très lente. Hypertrophie considérable des mollets. Arrêt de la marche à l'âge adulte. Complications cardiaques possibles.

Explorations

Absence de dystrophine révélée par l'examen histologique du tissu musculaire (biopsies).

Diminution de l'activité des diphényloxydases plaquettaires et augmentation très importante des créatines phosphokinases. Cette dernière anomalie permet le dépistage des sujets atteints et parfois (30 %) des porteurs du trait myopathique.

Le diagnostic prénatal de l'affection repose sur l'analyse de l'ADN du prélèvement fœtal dans le cas de familles dites « informatives », ou si une mutation est identifiée (voir p. 1769).

Traitement

Prise en charge symptomatique.

MYOPATHIE FACIO-SCAPULO-HUMÉRALE

Syn : Maladie de Landouzy-Dejerine. Transmission autosomique dominante. Anomalies géniques en 4q35 rendant possible un diagnostic prénatal éventuel pour les couples à risque de transmission. Évolution très lente ; espérance de vie normale.

Diagnostic

Atteinte des muscles de la face puis ceinture scapulaire et long supinateur et plus tard ceinture pelvienne.

DYSTROPHIES DES CEINTURES

La plupart sont à transmission récessive, mais il en existe aussi à transmission dominante. Le diagnostic est orienté par les antécédents familiaux et le phénotype.

Diagnostic

Déficit progressif des ceintures respectant la face de gravité et d'évolution variables. Confirmation indispensable par biopsie en raison de la faible spécificité des signes. Biologie moléculaire dans les formes génétiquement identifiées.

MALADIE DE THOMSEN

Autosomique dominante, anomalie génique en 7q35. Évolution bénigne.

Diagnostic

Apparition dans l'enfance, hypertrophie musculaire et myotonie, sans déficit moteur.

MALADIE DE STEINERT

Syn : dystrophie myotonique de type 1. La plus fréquente des myopathies héréditaires, à transmission autosomique dominante avec phénomène d'anticipation, la maladie devenant de plus en plus grave et complète au fil des générations. Risque de transmission d'une forme néonatale grave justifiant un diagnostic prénatal par analyse moléculaire chez les patientes atteintes. On décrit en outre une dystrophie myotonique de type 2 et de type 3.

Diagnostic

1. Atrophie musculaire faciale, des muscles du cou, amyotrophie distale des membres.

2. Myotonie, calvitie et cataracte précoces.

3. Signes associés : atteinte discale, insuffisance gonadique, possibilité d'atteinte cardiaque (troubles de la conduction), affaiblissement intellectuel fréquent.

4. Myotonie à la préhension, à la percussion des muscles et salves myotoniques à l'électromyogramme.

5. La preuve est apportée par la mise en évidence d'une expansion de triplets CTG > 37 en 19p32.

MYOSITE À INCLUSIONS

Myopathie acquise la plus fréquente chez l'adulte. L'évolution est très lente. Il n'y a pas de traitement efficace.

Diagnostic

Elle se traduit par un déficit indolore lentement progressif avec amyotrophie des quadriceps et des fléchisseurs des doigts, parfois une dysphagie.

Exploration

Biopsie musculaire.

MALFORMATIONS DE LA CHARNIÈRE CERVICO-OCCIPITALE

Leur intérêt est lié aux manifestations nerveuses (syndrome d'Arnold-Chiari).

Diagnostic

1. Évoqué sur des signes cérébelleux, bulbaires, pyramidaux, ou un tableau de type syringomyélique surtout si le cou est court, l'implantation des cheveux basse, s'il existe un torticolis à répétition.

2. Il repose sur les radiographies osseuses et l'IRM. Les lésions osseuses les plus fréquentes sont l'impression basilaire, la fusion occipito-atloïdienne et les blocs centraux.

Traitement

En dehors du traitement symptomatique médical des douleurs ou d'une spasticité, traitement chirurgical de décompression sur la charnière si les symptômes sont nets.

SYNDROME DE PARSONAGE ET TURNER

Syn : amyotrophie névralgique, syndrome de la ceinture scapulaire. Affection de cause inconnue, qui touche le plus souvent l'homme entre 20 et 40 ans. L'atteinte concerne un ou plusieurs des troncs du plexus brachial : syndromes de

Duchenne-Erb radiculaire supérieur (C5-C6), de Remak radiculaire moyen (C7), d'Aran-Duchenne ou radiculaire inférieur (C8-D1). Évolution spontanée vers la régression des symptômes en quelques semaines ou mois.

Diagnostic

Basé sur :

1. La douleur scapulaire initiale intense.
2. Secondairement la paralysie avec atrophie des muscles de l'épaule et du bras dans les territoires concernés.
3. L'atteinte unilatérale ou plus rarement bilatérale et asymétrique.

Explorations

1. Électrodiagnostic neuromusculaire : atteinte des troncs du plexus brachial.
2. Liquide céphalorachidien normal.

Traitement

À la phase initiale : antalgiques.

Précocement : kinésithérapie afin de limiter l'importance de l'amyotrophie.

NÉVRALGIE CERVICO-BRACHIALE

Il s'agit en fait d'une atteinte radiculaire C5, C6, C7, ou C8.

Diagnostic

Douleur violente et persistante de topographie radiculaire C5 (face externe de l'épaule et du bras), C6 (face externe du bras et avant-bras, pouce et index), C7 (face postérieure du bras, avant-bras et médium) ou C8 (bord interne du bras, avant-bras, deux derniers doigts).

Douleurs cervicales habituelles, la mobilisation de la nuque pouvant réveiller la douleur.

Modification des réflexes correspondants (bicipital C5, stylo-radial C6 ou tricipital C7) ; parfois hypoesthésie dans le territoire radiculaire. Déficit moteur rare.

Explorations

1. Radiographies : lésions arthrosiques banales ou rachis normal.
2. IRM ou scanner cervical à la recherche d'une hernie discale.

Traitement

1. Repos strict ; corticoïdes dans les formes hyperalgiques.
2. Chirurgie exceptionnellement indiquée, réservée aux formes très rebelles lorsque l'imagerie a montré une lésion discale très localisée.

SYNDROME DU CANAL CARPIEN

Lié à la compression du nerf médian dans le canal carpien. S'observe à l'âge moyen. Uni- ou bilatéral.

Diagnostic

1. Douleurs et dysesthésies des 3 à 4 premiers doigts avec irradiations à l'avant-bras, évoluant par crises nocturnes.
2. Inconstamment, hypoesthésie de la pulpe des doigts, atrophie et parésie des muscles thénariens, troubles vasomoteurs.

3. Réveil des troubles sensitifs subjectifs par la flexion forcée du poignet ou la percussion du canal carpien.

Explorations

1. Étude électrophysiologique : constamment ralentissement de la conduction nerveuse dans le canal carpien et dénervation distale plus ou moins importante.

2. Rechercher une lésion synoviale (ténosynovite, polyarthrite rhumatoïde) ou osseuse (fracture du carpe), une hypothyroïdie, une acromégalie, une amylose.

Traitement

Infiltration locale de corticoïdes ou chirurgie de décompression.

MALADIE DE MORTON

Névrome du rameau communicant des nerfs digito-plantaires.

Diagnostic

Douleur à l'appui des 2^e, 3^e, et 4^e orteils.

Traitement

Infiltrations de corticoïdes ; chirurgie en cas d'échec.

SYNDROME DIT SUBJECTIF DES TRAUMATISÉS DU CRÂNE

Fréquent, sans rapport avec la gravité initiale du traumatisme. Un élément de sinistrose est fréquent, mais son importance est toujours difficile à évaluer.

Diagnostic

Habituellement, céphalées, vertiges, impression de tête vide, asthénie.

Explorations

Ils ont surtout un intérêt négatif ou médico-légal : les altérations éventuelles de l'électroencéphalogramme sont sans grand parallélisme avec la clinique. L'examen oto-vestibulaire est normal.

Principales complications

Persistance au-delà de 6 à 18 mois des symptômes avec revendication et fixation hypochondriaque.

Traitement

Antalgiques non opiacés tranquillisants et antidépresseurs tricycliques au besoin.

CAUSALGIE

Syn : syndrome sympathalgique, névrite ascendante. Secondaire à des traumatismes des membres (piqûres, écrasement, blessure de troncs nerveux).

Diagnostic

Basé sur :

1. Les douleurs à type de brûlures, à extension ascendante et ne respectant pas une topographie nerveuse radiculaire ou tronculaire précise, hyperesthésie diffuse.

2. Les troubles vasomoteurs, le gonflement (coloration cyanique ou rose, hypersudation, modification de la chaleur locale, de la peau et des phanères, blocage articulaire).

Exploration

Déminéralisation du squelette sous-jacent.

Traitement

Vasodilatateurs associés aux antalgiques et anti-inflammatoires mineurs ; kinésithérapie douce et progressive (baignéation) ; efficacité dans certains cas d'une stimulation électrique cutanée.

ENCÉPHALOPATHIE DE WERNICKE

Encéphalopathie carentielle due à une carence en vitamine B₁. Observée le plus souvent chez l'alcoolique dénutri, elle peut se rencontrer au cours des vomissements incoercibles de la grossesse et du bériberi. Son apparition est favorisée par des perfusions de soluté glucosé sans apport vitaminique B₁ simultané.

Diagnostic

Syndrome confusionnel aigu ou subaigu caractérisé par une triade symptomatique avec troubles de la conscience (jusqu'au coma), troubles de l'équilibre (cérébelleux et vestibulaires), signes oculaires (nyctagmus, paralysie oculomotrice latérale). On retrouve fréquemment associés une hypertonie oppositionnelle voire une polynévrite sensitivo-motrice, parfois insuffisance cardio-circulatoire.

Exploration

Anomalies du thalamus à l'IRM.

Évolution

Trop tardivement traitée ou non traitée, elle se fait vers la constitution de syndrome de Korsakoff définitif.

Traitement

Vitamine B₁ par voie parentérale à fortes doses (500 mg).

SYNDROME DE KORSAKOFF

Conséquence d'une lésion bilatérale des circuits hippocampo-mamillaires quelle qu'en soit l'origine. Il peut être la conséquence d'un traumatisme crânien grave, de lésions vasculaires multiples, de tumeurs cérébrales et surtout d'une intoxication alcoolique chronique à l'origine de la carence en vitamine B₁, responsable dans ce cas des lésions des tubercules mamillaires.

Diagnostic

Amnésie de fixation antérograde (oubli à mesure) responsable de la désorientation temporo-spatiale avec parfois fabulation au début. Les souvenirs anciens sont conservés ; il n'y a pas de détérioration mentale. S'y associe une polynévrite des membres inférieurs (amyotrophie des mollets, abolition des réflexes achilléens et troubles sensitifs associés).

Traitement

La vitaminothérapie B₁ n'est efficace qu'au stade d'encéphalopathie de Wernicke.

MALADIE D'ALZHEIMER

Démence observée, en règle générale, après 50 ans, de survenue sporadique ; les formes plus précoces ou à transmission autosomale dominante sont exceptionnelles. Les lésions sont caractéristiques : perte neuronale, plaques amyloïdes et dégénérescence neurofibrillaire. Un déficit de l'innervation cholinergique du cortex est supposé jouer un rôle dans la survenue des troubles.

Diagnostic

Basé sur une détérioration intellectuelle progressive : troubles mnésiques, manque du mot, désorientation spatiale, troubles de l'humeur, évoluant en quelques mois ou années vers un syndrome aphaso-apraxo-agnosique, une dépendance complète du sujet, un état grabataire, sans autre cause décelable.

Explorations

Le scanner et l'IRM montrent une atrophie cortico-sous-corticale diffuse à prédominance pariéto-occipitale et une dilatation ventriculaire.

Traitement

Aucun traitement préventif ou curatif connu. Des traitements cholinergiques (donépézil, galantamine ou rivastigmine) ainsi que la mémantine sont préconisés. Une comitialité, fréquente en cours d'évolution, justifie un traitement spécifique.

DÉMENCES FRONTO-TEMPORALES

Anciennement appelée maladie de Pick. Caractérisées par une atrophie antérieure du cerveau, elles sont héréditaires dans 20 à 25 % des cas et peuvent s'associer à un syndrome parkinsonien ou à une sclérose latérale amyotrophique.

Diagnostic

Syndrome frontal (apathie, désinhibition, incurie, désintérêt affectif), parfois par une aphasie ou une dysarthrie progressive, avec anosognosie.

Traitement

Palliatif.

TROUBLES COGNITIFS D'ORIGINE VASCULAIRE

Ensemble hétérogène de tableaux associant des troubles de la mémoire et des fonctions cognitives à des lésions vasculaires cérébrales. L'intérêt de ce cadre réside dans la possibilité de la prévention par le traitement des facteurs de risque.

CHORÉE DE HUNTINGTON

Maladie à transmission autosomique dominante. Anomalie génique : insertion de plus de 38 triplets nucléotidiques CAG sur le chromosome 4p. Cette découverte rend possible le diagnostic moléculaire et le conseil génétique qui soulève de nombreux problèmes d'éthique : révélation d'une affection grave non encore apparente à l'un des deux parents, décision d'interruption de grossesse pour une maladie asymptomatique pendant 30 ou 40 ans.

Diagnostic

Apparition des symptômes après la 3^e décennie : démence progressive associée à des mouvements involontaires de type grimaces, mouvements anarchiques, choréo-athétose. La détérioration intellectuelle est lente et progressive.

Exploration

L'étude tomодensitométrique montre une atrophie progressive très caractéristique de la tête du noyau caudé.

Traitement

Il n'y a pas de traitement curatif. Les mouvements anormaux peuvent être calmés par les neuroleptiques (thiopropérazine ou halopéridol).

PHACOMATOSES

La transmission génétique se fait dans l'ensemble suivant un mode autosomique dominant et une traduction phénotypique variable (pénétrance incomplète).

I. NEUROFIBROMATOSE DE TYPE I

Syn : maladie de Recklinghausen. Fréquence : 1/3 000 naissances. Mutation en 17q11.2.

Diagnostic

1. Clinique, basé sur la présence d'au moins deux éléments parmi les suivants : a) au moins six taches « cafés au lait » (voir Pigmentations localisées, p. 1066) ; b) au moins deux neurofibromes (voir p. 1070) ; c) lentigines des aisselles ; d) gliome du chiasma optique ; e) au moins deux nodules de Lisch (hamartomes de l'iris) ; f) une lésion osseuse caractéristique ; g) un apparenté au premier degré atteint.

2. Moléculaire, par étude indirecte par la liaison de la mutation à des marqueurs polymorphes (voir p. 1767).

3. Diagnostic anténatal possible dans les cas familiaux. Indication difficile en raison de la grande variabilité clinique de la maladie.

II. NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 2

Fréquence : 1/30 000 naissances. Mutation en 22q11.2.

Diagnostic

1. Clinique, basé sur :

a) La présence d'un des deux éléments suivants : présence de schwannomes vestibulaires bilatéraux à l'IRM ; un des parents est atteint, le sujet est porteur d'une tumeur vestibulaire.

b) Et de deux des signes suivants : neurofibromes, méningiome, gliome, schwannome, cataracte juvénile.

2. Moléculaire, par étude indirecte par la liaison de la mutation à des marqueurs polymorphes. Intérêt pour entreprendre, chez les sujets dont l'atteinte est confirmée, une surveillance régulière en raison du risque d'apparition de tumeurs du système nerveux central.

III. ANGIOMATOSE DE STURGE-WEBER-KRABBE

Syn : angiomatose encéphalotrigéminée. Sporadique : 1/30 000 naissances.

Diagnostic

Association d'un angiome d'une hémiface (branche du trijumeau), d'un angiome lepto-meningé occipital homolatéral (comitialité quasi-constante, hémiplégie, arriération mentale) et souvent un angiome choroïdienne (glaucome congénital, décollement rétinien). La calcification de l'angiomatose est visible radiologiquement.

Traitement

Anticomitial et quelquefois abord neurochirurgical de la malformation (risque de retard psychomoteur).

IV. ANGIOMATOSE DE VON HIPPEL-LINDAU

Transmission autosomique dominante. 1/36 000 naissances. Mutations en 3p25-26.

Diagnostic

Basé, chez un jeune adulte, sur l'association d'un hémangioblastome du cervelet et d'une des lésions suivantes : angiome rétinien, kyste pancréatique, tumeur endocrine du pancréas, carcinome rénal à cellules claires, kystes rénaux, polyglobulie (type 1) et phéochromocytome (type 2).

Explorations

1. IRM pour l'inventaire des localisations tumorales.
2. Étude du gène et de ses principales mutations : facilite au sein des familles atteintes, l'identification des sujets à risque afin de leur proposer une surveillance régulière (risque de développement d'un cancer du rein après 45 ans).

Traitement

Exérèse chirurgicale des manifestations tumorales lorsqu'elles sont accessibles. Lésions rétinienues : laser et cryothérapie.

V. SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE

Syn : EPILOIA, epilepsy low intelligence adenoma sebaceum. Phacomatose à deux types de mutations en 9q34 (gène *TSC1*) et 16p13 (gène *TSC2*). Il existe des formes sporadiques.

Diagnostic

Basé sur l'association d'adénomes sébacés de la face (sillon nasogénien) d'une épilepsie (80 % des cas), d'un retard intellectuel et de lésions rétinienues. Une atteinte cardio-rénale est possible, tout comme le développement de tumeurs cérébrales.

Traitement

Aucun, sinon celui de l'épilepsie.

CRANIOSTÉNOSE

Fermeture prématurée des sutures crâniennes.

Diagnostic

Selon qu'elle est plus ou moins totale ou partielle, il existe ou non une dysmorphie crânienne, une gêne au développement cérébral, une exophtalmie, une atrophie optique. La radiographie montre des impressions digitiformes importantes.

Traitement

Certains cas sévères, lorsqu'ils sont vus tôt, relèvent d'une cranioplastie.

INFIRMES MOTEURS CÉRÉBRAUX

Une encéphalopathie (congénitale ou précocement acquise, mais non évolutive) entraîne des désordres neurologiques (paraplégie, hémip légie, hypertonie, dystonie,

mouvements anormaux) sans débilité importante. Le syndrome de Little (diplegie infantile centrale), nombre d'athétoses et d'hémiplégies cérébrales infantiles entrent dans ce groupe. Des institutions spéciales existent à l'intention de ces enfants.

SPINA BIFIDA

Malformation fréquente (1/7 000 naissances) liée à un défaut de fermeture du tube neural. Certains terrains, en particulier une carence en acide folique péri-conceptionnelle, un traitement antiépileptique, ont un rôle favorisant.

1. Spina bifida « occulta » : la déhiscence ne concerne que les arcs vertébraux postérieurs (un ou plusieurs). Malformation bénigne et sans conséquence. Parfois associée à la présence d'une touffe de poils en regard de l'anomalie vertébrale : doit être reconnue car sa présence indique un risque de récurrence, lors de grossesses ultérieures, de formes pouvant être plus graves.

2. Spina bifida « aperta » : le tube neural est ouvert. La peau est fermée recouvrant une poche extériorisée de liquide céphalorachidien (méningocèle) ou contenant du tissu nerveux (myélo-méningocèle). Au maximum, la peau est déhiscence, laissant ouvert tout ou partie du canal rachidien et du crâne (anencéphalie, cranio-rachischisis).

Diagnostic

1. Postnatal, par la présence d'une touffe de poils ou d'une sensation de déhiscence d'un ou plusieurs arcs postérieurs dans les formes occultes. Malheureusement évident dans les formes aperta.

2. Prénatal : échographique, et par l'étude des isoenzymes de l'acétylcholinestérase dans le liquide amniotique (formes aperta).

Traitement

Préventif : supplémentation systématique en acide folique (0,4 mg/j/per os) en période pré- et péri-conceptionnelle chez une patiente ayant déjà un enfant atteint d'une forme, même mineure.

Psychiatrie

par S. Dollfus et P. Delamillieure

HOSPITALISATION PSYCHIATRIQUE

Il existe trois modes d'hospitalisation en service de psychiatrie : l'hospitalisation libre, l'hospitalisation sur demande d'un tiers, et l'hospitalisation d'office. L'hospitalisation sous contrainte (d'office ou à la demande d'un tiers) des patients atteints de troubles psychiatriques est régie par les articles L. 326 à L. 330 du Code de la santé publique (loi du 27 juin 1990) modifiée par la loi du 4 mars 2002, dite loi Kouchner relative aux droits des malades.

I. HOSPITALISATION LIBRE

Elle est désormais la règle et ne comporte aucune contrainte. Selon l'article L. 3211-2 du Code de la santé publique : « Toute personne hospitalisée avec son consentement pour des troubles mentaux est dite en hospitalisation libre. Elle dispose des mêmes droits liés à l'exercice des libertés individuelles que ceux qui sont reconnus aux malades hospitalisés pour une autre cause ».

II. HOSPITALISATION SUR DEMANDE D'UN TIERS

Une personne peut être hospitalisée sans son consentement en raison de troubles mentaux si ceux-ci rendent impossible son consentement et si son état nécessite des soins immédiats assortis à une surveillance en milieu hospitalier.

Procédure

1. Peuvent demander l'hospitalisation un membre de la famille du patient, ou une personne qui lui porte de l'intérêt, sauf les soignants de la structure qui va l'accueillir. Cette demande est manuscrite.

2. Sont joints deux certificats médicaux concordants datant de moins de 15 jours. Le premier est rempli par un médecin n'exerçant pas à l'hôpital qui va accueillir la personne. Il constate l'état mental de la personne à soigner et indique les particularités de sa maladie et la nécessité de la faire hospitaliser sans son consentement. Le deuxième certificat, confirmant le premier, peut être établi par un médecin de l'hôpital qui accueillera la personne. Les deux médecins établissant ces certificats ne peuvent être parents ou alliés au 4^e degré, ni entre eux, ni avec le directeur du centre de soin, ni avec l'auteur de la demande de tiers, ni avec la personne hospitalisée.

3. Le directeur de l'établissement s'assure de l'identité du malade et de la personne qui demande son admission, et veille au bon accomplissement des formalités légales. La décision d'hospitaliser le patient lui incombe. Cette décision empêche le patient de pouvoir quitter, de sa propre volonté, l'établissement. Les restrictions à l'exercice des libertés individuelles sont limitées à celles qui sont nécessitées par son état de santé, mais peuvent faire l'objet de mesures de protection (voir Mesures de protection des biens, ci-dessous).

4. Modalité particulière en cas de péril imminent : à titre exceptionnel, et uniquement en cas de péril imminent pour la santé du patient, le directeur de l'établissement d'accueil peut prononcer l'admission au vu d'un seul certificat. La demande du tiers reste obligatoire. Le certificat devra faire apparaître la notion de péril imminent ou se référer à l'article du Code de la santé publique (article L. 3212-3).

Pendant l'hospitalisation

Dans les 24 heures après l'admission, un psychiatre de l'établissement rédige un certificat. Ce psychiatre doit être différent des deux premiers médecins qui ont fait les certificats de demande de placement. Ce nouveau certificat constate l'état mental de la personne et confirme ou infirme la nécessité de maintenir l'hospitalisation sur demande d'un tiers. Dès réception de ce certificat médical, le directeur de l'établissement l'adresse ainsi que le bulletin et la copie des certificats médicaux d'entrée au préfet et à la commission départementale des hospitalisations psychiatriques (chargée d'examiner la situation des personnes hospitalisées en raison de troubles mentaux au regard du respect des libertés individuelles et de la dignité de la personne).

Par la suite, un contrôle périodique de la décision implique un certificat de quinzaine, puis un certificat mensuel adressé au préfet et au procureur de la République, faute de quoi la levée de l'hospitalisation est automatique.

Levée de l'hospitalisation

La levée de l'hospitalisation à la demande d'un tiers peut être obtenue : a) à la demande d'un membre de la famille ou du tiers ayant signé la demande d'admission, sauf si un des membres de la famille (jusqu'au 6e degré) s'y oppose ; b) sur production d'un certificat d'un psychiatre de l'établissement ; c) en cas de non-production des certificats de quinzaine ou mensuels ; d) par décision judiciaire émanant du tribunal de grande instance dont la saisine peut venir du Procureur de la République, le patient lui-même ou toute personne agissant pour ses intérêts.

Après la levée d'hospitalisation sous contrainte, le patient peut sortir de l'hôpital ou continuer des soins en hospitalisation libre.

III. HOSPITALISATION D'OFFICE

C'est une hospitalisation qui concerne les personnes dont les troubles mentaux compromettent l'ordre public ou la sûreté des personnes, régie par l'article L. 3213-1 du Code de la santé publique.

Procédure

Le préfet de police, à Paris, et les préfets dans les départements peuvent faire hospitaliser d'autorité les sujets dont l'état d'aliénation compromettrait l'ordre public ou la sûreté des personnes, au moyen d'un arrêté individuel et motivé. Pour motiver son arrêté, le préfet doit disposer d'un avis médical circonstancié provenant d'un médecin n'exerçant pas dans l'établissement d'accueil.

En cas d'urgence, de « danger imminent » constaté, l'internement d'office peut être prononcé par le maire de la commune ou le commissaire de police à Paris (article L. 3213-2 du Code de la santé publique).

La mesure est caduque après la 48^e heure, faute d'une décision préfectorale la confirmant.

Pendant l'hospitalisation

Un premier certificat est établi dans les 24 heures par le psychiatre de l'établissement qui constate l'état de la personne. Ce certificat est envoyé par le directeur de l'établissement au préfet et à la commission départementale des hospitalisations psychiatriques.

Un certificat de quinzaine, puis des certificats mensuels sont rédigés par le psychiatre de l'établissement où la personne est hospitalisée. Ces certificats circonstanciés confirment ou infirment les indications contenues dans le précédent certificat, précisent l'évolution ou la disparition des troubles.

Levée de l'hospitalisation

La procédure est levée par décision du préfet sur proposition médicale (certificat médical de demande d'abrogation d'hospitalisation d'office) : cette mesure n'entraîne pas nécessairement la sortie du patient, qui peut faire l'objet d'une hospitalisation sur demande d'un tiers ou rester en hospitalisation libre.

La procédure peut être également levée : a) si le préfet ne confirme pas au terme des quinze jours, l'arrêté provisoire d'hospitalisation d'office pour un patient qui était en hospitalisation sur demande d'un tiers ; b) sur décision de deux psychiatres experts, extérieurs à l'établissement et choisi par le préfet, lorsque le patient est hospitalisé dans le cadre de l'article L. 348 du code de la santé publique ; c) par décision judiciaire conformément à l'article L. 351 du Code de la santé publique ; d) par ordonnance du président du tribunal de grande instance saisi par lui-même, par le procureur de la République, par le patient ou par toute personne lui portant intérêt après jugement en référés et débat contradictoire.

Sortie d'essai

La sortie d'essai est une disposition de la loi de 1990. Elle permet de faire bénéficier le patient d'aménagement de son traitement sous forme de sortie. La sortie d'essai comporte une surveillance médicale et sa durée ne peut dépasser trois mois, elle est renouvelable.

IV. RÉDACTION DU CERTIFICAT

Certificat médical impérativement rédigé sur papier à en-tête identifiant le médecin, manuscrit, daté, circonstancié, signé.

Modèle pour une hospitalisation à la demande d'un tiers

1. Procédure normale

« Je, soussigné(e), Docteur X, certifie avoir examiné ce jour (nom, prénom, date de naissance, profession, adresse). Ce(tte) patient(e) présente (description détaillée des troubles sans diagnostic). Son état ne lui permet pas de donner son consentement aux soins spécialisés, cependant indispensables et assortis d'une surveillance médicale constante en service spécialisé. Une hospitalisation à la demande d'un tiers selon la loi du 27 juin 1990 (article L. 3212-1 du Code de santé publique) est nécessaire. À (lieu), le (date). Signature. »

2. Procédure en urgence absolue

« Je, soussigné(e), Docteur X, certifie avoir examiné ce jour (nom, prénom, date de naissance, profession, adresse). Ce(tte) patient(e) présente (description détaillée des troubles sans diagnostic). Son état représente une *situation de péril imminent* et ne lui permet pas de donner son consentement aux soins spécialisés, cependant indispensables et assortis d'une surveillance médicale constante en service spécialisé. Une hospitalisation à la demande d'un tiers selon la loi du 27 juin 1990 *en urgence absolue* est nécessaire (article L. 3212-3 du Code de santé publique). À (lieu), le (date), signature. »

Modèle pour une hospitalisation d'office

« Je, soussigné(e), Docteur X, certifie avoir examiné ce jour (nom, prénom, date de naissance, profession, adresse). Ce(tte) patient(e) présente (description détaillée des troubles sans diagnostic). Son état le rend particulièrement dangereux pour autrui et nécessite une hospitalisation immédiate en service spécialisé. Une hospitalisation d'office selon la loi du 27 juin 1990 est nécessaire (article L.3213-1 du Code de Santé Publique). À (lieu), le (date), signature. »

MESURES DE PROTECTION DES BIENS

La loi du 3 janvier 1968 a pour objectif la protection des biens des personnes, soit en raison d'une altération de leurs facultés personnelles, soit en raison de leur prodigalité, de leur intempérance ou de leur oisiveté. L'altération des facultés personnelles comprend d'une part, l'altération des facultés mentales qu'elles soient dues à une maladie à une infirmité ou à un affaiblissement lié à l'âge, et d'autre part l'altération des facultés corporelles empêchant d'exprimer sa volonté par une infirmité physique. Cette protection peut être continue ou ne concerner qu'un acte particulier. Elle vise les actes de la vie civile, qu'ils soient patrimoniaux (vente ou achat d'un bien) ou extra-patrimoniaux (mariage, reconnaissance d'un enfant). Elle ne décharge cependant pas le malade de la responsabilité civile : il doit réparation à celui à qui il a causé un dommage.

La loi introduit trois régimes de protection : sauvegarde de justice, tutelle, curatelle, et charge le juge des tutelles de les organiser. Le juge compétent est celui du tribunal d'instance du lieu du domicile.

I. SAUVEGARDE DE JUSTICE

Il s'agit d'un régime de protection provisoire, destiné à protéger les biens du malade pendant une hospitalisation ou dans l'attente d'une procédure de tutelle. Le malade conserve alors l'exercice de ses droits mais les actes ou engagements peuvent être contestés ou réduits. Il peut être effectué par demande du médecin traitant (accompagné de l'avis d'un médecin spécialiste) ou du médecin spécialiste, au Procureur de la République. La durée prend effet à la date d'enregistrement pour deux mois. Elle peut être prolongée si nécessaire par renouvellement d'une durée de 6 mois et en nombre illimité. Elle prend fin soit par une nouvelle déclaration du médecin traitant attestant que la situation antérieure a cessé, soit par non-renouvellement, ou par suite de l'ouverture d'une tutelle ou d'une curatelle.

1. Effet sur les actes : le sujet n'est ni assisté ni représenté mais il est incapable de se léser par les actes juridiques qu'il passe.

2. Effet sur la gestion des biens. Il existe deux types de mandat : a) volontaire, la personne à protéger désigne son mandataire ; b) judiciaire : un

mandataire spécial est désigné par le Juge des Tutelles. En l'absence de mandat : toute personne peut faire, dans l'intérêt du majeur, les actes d'administration. La Sauvegarde de Justice est une mesure simple n'entraînant aucune incapacité.

II. CURATELLE

C'est un régime intermédiaire entre la tutelle et la sauvegarde de justice, prévu pour les patients présentant une incapacité partielle et qui ont besoin d'être conseillés ou contrôlés dans certains actes de la vie civile soit en raison d'une atteinte de leur faculté mentale, soit en raison de leur prodigalité, intempérance ou oisiveté. Les patients doivent alors être assistés d'un curateur. La curatelle est ouverte de la même manière que la tutelle.

1. Effet de la curatelle : l'incapacité civile est partielle. Le majeur est inéligible.

2. Types de curatelle :

a) *Curatelle modifiée* (article 511) : le juge, sur avis des médecins traitants, peut supprimer ou, au contraire, rajouter des actes que le majeur peut faire sans l'assistance de son curateur.

b) *Curatelle spéciale* (article 512) : le curateur à ordre de recevoir les revenus et d'assurer les paiements de l'incapable et rend compte au Juge de sa gestion.

III. TUTELLE

Elle concerne les personnes ayant besoin d'être représentées de façon continue dans les actes de la vie civile, en raison d'une atteinte de leur faculté mentale ou corporelle. L'ouverture de la tutelle est prononcée par le juge des tutelles, sur requête du sujet ou l'un de ses proches, ou du curateur, ou du procureur de la République ; d'autres personnes, notamment le médecin traitant, peuvent faire connaître au juge l'intérêt qu'il y aurait à ouvrir une tutelle. Le juge des tutelles ne peut prononcer l'ouverture d'une tutelle que si l'altération des facultés du malade a été constatée et certifiée par un médecin spécialiste choisi sur une liste établie par le procureur de la République. En outre, la loi du 27 juin 1990 crée une commission départementale des hospitalisations psychiatriques obligée de veiller à la situation des personnes hospitalisées, au regard du respect des libertés individuelles.

La tutelle entraîne l'incapacité civile et la perte des droits civiques et politiques. L'incapacité est générale et à caractère continu. Tous les actes passés après l'ouverture sont nuls de droit, les actes passés avant peuvent être annulés. Cependant, il existe des exceptions au principe d'incapacité : l'article 501 permet au juge de laisser ou de redonner à l'incapable une capacité partielle : les actes usuels restent possibles. Il existe des conditions particulières pour certains actes strictement personnels : testament, donation, mariage, reconnaissance d'un enfant naturel. Mais pour le mariage et le divorce, l'avis du médecin traitant est requis. L'autorité parentale n'est pas retirée de plein droit. Le majeur en tutelle perd le droit de vote, est inéligible, il ne peut être ni juré, ni tuteur, ni subrogé tuteur, ni appartenir à un conseil de famille avec voix délibérative.

I. TROUBLES DE L'HUMEUR

L'humeur est la « disposition affective fondamentale de base qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable, oscillant entre le plaisir et la douleur » (J. Delay, 1946). Le trouble de l'humeur se caractérise par une modification pathologique de la variation normale de l'humeur soit dans le sens de la tristesse, soit dans le sens de l'élation, l'euphorie. L'abus ou la dépendance à l'alcool, les toxicomanies ou encore les troubles anxieux, fréquemment associés, souvent méconnus, compliquent la prise en charge et en aggravent considérablement le pronostic.

DÉPRESSION

Perturbation de l'humeur dans le sens négatif, celui de la tristesse et de la souffrance intérieure : cet état marque une rupture par rapport à l'état antérieur, atteint une durée minimale de 2 semaines et une intensité telles qu'elles entraînent des conséquences sur la vie psychique et relationnelle du sujet, et son état somatique.

Principales causes

1. Dépressions de causes organiques :
 - a) maladies endocriniennes et métaboliques : hypothyroïdie, hyperparathyroïdie, maladie de Wilson, maladie de Cushing, maladie d'Addison, carences en vitamines B₁₂, folates, thiamine, niacine, hypercalcémie... ;
 - b) maladies infectieuses : paralysie générale (syphilis tertiaire), infection par le VIH, post-Influenza, mononucléose infectieuse, brucellose, tuberculose... ;
 - c) maladies neurologiques : accident vasculaire cérébral, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, chorée de Huntington, tumeurs intracrâniennes, épilepsie (temporale), démences... ;
 - d) maladies néoplasiques : cancer du pancréas, carcinomateuse disséminée ;
 - e) maladies de système : artérite temporale, syndrome de Sjögren, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, rectocolite hémorragique... ;
 - f) médicaments : certains antihypertenseurs, interféron, corticoïdes, amphétamines... ;
 - g) fréquence des troubles dépressifs au cours des conduites toxicomaniaques notamment l'éthylisme. Ces états dépressifs sont souvent difficiles à améliorer, l'intoxication constituant un facteur important de résistance au traitement.
2. La dépression peut également émailler le cours de nombreux troubles psychiatriques : psychoses (schizophrénie, délires chroniques), états névrotiques (troubles obsessionnels compulsifs, hystérie) ou troubles de la personnalité.
3. Les classifications diagnostiques modernes distinguent plusieurs types de troubles dépressifs primaires :
 - a) les troubles bipolaires caractérisés par la survenue au cours de l'évolution d'épisodes maniaques ou hypomaniaques ;
 - b) au trouble bipolaire est opposé le trouble unipolaire caractérisé par la survenue d'un épisode unique ou, plus souvent, d'épisodes récurrents de dépression ;
 - c) les formes mineures de dépression, caractérisées par une évolution chronique : le trouble dysthymique (perturbation subdépressive chronique d'évolution supérieure à deux ans) et le trouble cyclothymique (instabilité persistante de l'humeur, comportant de nombreuses périodes de dépression ou d'exaltation légère dont aucune n'est suffisamment sévère ou prolongée pour justifier un diagnostic de dépression ou de manie).

Diagnostic

Basé sur :

1. Une *humeur dépressive* : tristesse inhabituelle avec au minimum morosité et au maximum souffrance morale permanente, insupportable, irritabilité, hypersensibilité émotionnelle ou à l'inverse anes-

thésie affective douloureuse, labilité émotionnelle, anhédonie (la capacité de plaisir est diminuée) avec perte des intérêts.

2. Des *idéations dépressives* : sentiments de dévalorisation, d'échec, de culpabilité excessive ou inappropriée, d'abandon, d'injustice, de préjudice, d'inutilité, de solitude, idées disproportionnées dans les formes mélancoliques, pensées négatives, pessimisme, perte d'espoir, pensées autour de la mort voire idées de suicide.

3. Un *risque suicidaire* : un suicide sur deux survient dans un contexte dépressif. Témoin de ce risque, par ordre de gravité croissante, l'idée assez floue que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'il vaudrait mieux d'être mort sans qu'il soit envisagé de passer à l'acte (idée suicidaire passive) ou de se donner la mort soi-même (idée suicidaire active), l'élaboration d'un plan plus ou moins scénarisé avec le choix d'une méthode précise voire d'une échéance définie, plus ou moins imminente.

4. Un *ralentissement psychomoteur* : bradypsychie, troubles de la concentration, de la mémoire, parfois agitation associée à une anxiété, gestuelle lente, mimique pauvre, prosodie monocorde, bradyphémie (lenteur du rythme verbal), accentuation des temps de pause, délai des réponses verbales, pauvreté du contenu du discours, ruminations voire monoïdéisme, parfois mutisme et stupeur, aboulie (disparition de la volonté, indécision), incurie, apragmatisme (incapacité à accomplir une action alors que le patient peut la concevoir et la souhaiter), clinophilie, retrait social.

5. Un *retentissement somatique* : dégradation du sommeil, insomnie, réveil matinal précoce ou hypersomnie, anorexie avec perte de poids ou hyperphagie (aliments sucrés) avec prise de poids, troubles sexuels (baisse de la libido, diminution ou absence de plaisir, réalisation de l'acte sexuel difficile), douleurs diffuses chroniques (céphalées, cervicalgies, dorso-lombalgies, douleurs musculaires et/ou articulaires...). Manifestations anxieuses.

6. *Selon le contexte* :

a) chez l'enfant, symptomatologie peu bruyante, comportements de retrait, irritabilité, agitation ;

b) chez l'adolescent, sentiment d'ennui, irritabilité, hostilité et opposition, impulsivité, agressivité, troubles somatiques (céphalées), insomnie ou hypersomnie, anorexie ou hyperphagie, crises de boulimie, troubles anxieux fréquemment associés, abus d'alcool, de drogues, médicaments, état d'agitation ;

c) dépression du post-partum, 4 semaines suivant l'accouchement (6 mois si facteurs psychosociaux) ;

d) dépression saisonnière, début entre la mi-septembre et la première semaine de novembre et fin en mars avril, épisodes presque tous les ans, durée de 5 mois sans traitement, intensité légère à modérée, asthénie, hyperphagie, hypersomnie. Il est nécessaire d'écarter un stress psychosocial familial et/ou une date anniversaire traumatisante.

Formes symptomatiques

1. *Dépression mélancolique* : douleur morale intense, tristesse profonde, permanente, indifférence à l'extérieur, émoussement affectif net, méfiance, désintérêt, autodépréciation, culpabilité majeure avec auto-

accusation, honte, remords, idées d'indignité, de punition, incurabilité. Manifestations cliniques diverses : mélancolie anxieuse, stuporeuse ou délirante, tel le syndrome de Cotard avec thèmes délirants de négation d'organe, négation de soi et du monde, damnation et immortalité, oppositionisme (catatonie). Le risque suicidaire est constant tout au long de l'accès (voir Mélancolie, ci-dessous).

2. *Dépression catatonique* : catalepsie, négativisme et hyperkinésie.

3. *Dépression psychotique* : idées délirantes congruentes (ruine, auto-accusation, incurabilité, déchéance, indignité...) ou non congruentes à l'humeur (persécution, référence...) ; hallucinations auditives et visuelles.

4. *Dépression atypique* : irritabilité, hypersomnie, hyperphagie.

5. *Dépression masquée* : absence de symptômes de l'humeur dépressive et prépondérance des plaintes somatiques.

6. *Dysthymie* : symptomatologie dépressive, d'au moins deux ans, intensité subsyndromique, parfois dépression vraie se surajoutant (dépression double).

Évolution

1. Le retentissement de la dépression est très variable :

a) léger, marqué par une altération mineure des activités professionnelles, des activités sociales courantes, ou des relations avec les autres ;

b) modéré, associé à des altérations des activités professionnelles, des activités sociales courantes, ou des relations avec les autres ;

c) sévère : tous les types de symptômes sont présents et génèrent des incapacités relationnelles, professionnelles et sociales, avec ou sans symptômes psychotiques, avec ou sans symptômes mélancoliques.

2. Le risque d'une récurrence augmente avec la répétition des accès dépressifs : 60 % après un épisode unique, 70 % après deux épisodes et 90 % après 3 épisodes. Suivant le délai qui sépare le premier épisode du suivant, il convient de distinguer la rechute qui correspond à la réapparition de la symptomatologie avant que la guérison (disparition des symptômes dépressifs pendant au moins 6 mois) ait été atteinte, de la récurrence (ou récurrence) qui désigne l'apparition d'un nouvel épisode dépressif après guérison. Certains états dépressifs se caractérisent par une évolution au long cours sur une période égale ou supérieure à 2 ans, on parle alors de dépression chronique.

Traitement

1. Basé sur les antidépresseurs, l'électroconvulsothérapie (ou sismothérapie), la photothérapie (voir ces mots en première partie de la PEM). La psychothérapie de soutien a toujours une place importante. Les thérapies cognitivo-comportementales ou interpersonnelles, spécifiquement construites pour les sujets déprimés ont montré une efficacité significative dans le traitement d'épisodes dépressifs aigus. Le recours aux psychothérapies peut être justifié, après résolution de l'épisode dépressif notamment lorsque des troubles de la personnalité semblent avoir fait le lit de la dépression et constituent un facteur important de rechute.

2. Mode de prise en charge.

a) Il dépend de l'importance de l'épisode dépressif, généralement compatible avec un traitement ambulatoire. Il importe de traiter parallèlement une maladie causale et/ou une cause iatrogène. D'intensité

légère, l'état dépressif relève d'une psychothérapie, associée ou non à un antidépresseur ; d'intensité modérée, un antidépresseur est prescrit d'emblée (inhibiteur de recapture sélectif de la sérotonine ou de la sérotonine et de la noradrénaline) associé à une psychothérapie.

b) L'hospitalisation en milieu psychiatrique au besoin en recourant à un mode d'hospitalisation par contrainte (hospitalisation à la demande d'un tiers, voir p. 1217) doit être envisagée pour les états dépressifs sévères lorsque notamment le risque suicidaire apparaît important. Les imipraminiques, la venlafaxine et une prise en charge psychothérapique doivent être associés.

3. Conduite du traitement.

a) *Traitement d'attaque* : le délai d'action est relativement constant quel que soit l'antidépresseur choisi, de l'ordre de 2 à 3 semaines, délai nécessaire avant de changer d'antidépresseur. En pratique, cette période dure 4 ou mieux 6 semaines car l'amélioration peut être retardée.

b) *Traitement de consolidation* : une fois l'amélioration obtenue (disparition de la symptomatologie dépressive), le traitement doit être poursuivi à la même dose pendant 4 à 6 mois.

c) Traitement de maintenance ou préventif : utile chez les patients présentant une dépression récurrente, pour éviter les récides dépressives. Il repose sur le même antidépresseur que celui utilisé dans la phase d'attaque.

d) L'arrêt du traitement antidépresseur doit être progressif et assorti d'une surveillance (résurgence des symptômes dépressifs). Les rechutes sont souvent différées et surviennent le plus souvent dans les 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

MÉLANCOLIE

Urgence psychiatrique. État de dépression sévère, dominé par le risque de suicide présent tout au long de la crise et exigeant une surveillance étroite.

Diagnostic

Basé sur :

1. Une profonde douleur morale et une tristesse intense permanente, indépendante des circonstances extérieures, avec des troubles cénes-thésiques pénibles et une asthénie vitale écrasante, confinant à la prostration.

2. Des idées d'incurabilité et de culpabilité, avec auto-accusation et sentiment d'indignité, sans rapport avec la faute alléguée.

3. La mort est désirée, recherchée comme une obligation et les conduites suicidaires peuvent aller du refus d'aliment aux gestes plus immédiatement dangereux. Le risque suicidaire est permanent, parfois inaugural de l'accès, en début de traitement (la levée de l'inhibition précédant la disparition de la douleur morale), au cours de la convalescence (queue de mélancolie).

4. L'inhibition intellectuelle avec idéation lente, appauvrie, troubles importants de la concentration ; l'inhibition psychomotrice avec ralentissement de l'activité gestuelle ; l'inhibition de la volonté avec indécision et sentiment d'impuissance, aboulie ; l'inhibition affective, comme une « anesthésie affective » ; cette inhibition généralisée est *douloureuse*.

sement perçue par le malade. Le patient reste le plus souvent prostré au fond de son lit et se plaint d'une grande lassitude. Les activités les plus élémentaires comme s'habiller ou se laver ne sont réalisées qu'au prix d'efforts considérables, voire impossibles à effectuer.

5. Des perturbations somatiques comme la perte d'appétit avec perte de poids, des troubles du sommeil avec difficultés d'endormissement.

Variantes cliniques

1. *Mélancolie simple* : forme mineure très fréquente. Importance de l'insomnie. Le risque suicidaire existe et reste redoutable.

2. *Mélancolie agitée anxieuse* : elle impose en extrême urgence une hospitalisation et un traitement, le suicide au cours d'un raptus anxieux étant le risque majeur.

3. *Mélancolie délirante* : la douleur morale est vécue sur un mode délirant et s'exprime par des idées de culpabilité, d'indignité, de deuil et de ruine, des idées hypocondriaques, de persécution, d'influence et de possession diabolique.

4. Chez le *sujet âgé*, ne pas poser trop vite le diagnostic d'état démentiel.

Traitement

Voir Dépression (ci-dessus).

ÉPISODE MANIAQUE

Syn : manie aiguë. Isolé ou partie intégrante d'une psychose maniaco-dépressive. Peut dépendre d'une cause déclenchante :

1. Organique : infectieuses (paralysie générale, SIDA), endocriniennes (hyperthyroïdie, post-partum, troubles corticosurrénaux), neurologiques (maladie de Pick, sclérose en plaques, chorée de Huntington, maladie de Wilson, traumatisme crânien, crise épileptique partielle complexe [lobe temporal], tumeurs d'encéphales et du 3^e ventricule, accidents vasculaires cérébraux, migraines, néoplasies), maladies de système (lupus érythémateux disséminé), nutritionnelles (carences en vitamine B₁₂, folates, niacine, thiamine).

2. Iatrogène : pharmacologiques (corticoïdes, lévodopa, méthylphénidate, bromocriptine, cocaïne, amphétamines, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine oxydase), toxiques (alcool, cocaïne, haschisch, psychostimulants : ecstasy...).

Diagnostic

1. Dans la forme typique, état d'excitation caractérisé par :

a) Une *exaltation de l'humeur* avec expansivité, euphorie, extase.

b) Une *hyperesthésie affective* avec hypersyntonie (augmentation de l'amplitude des émotions, hyperréactivité émotionnelle, capacité exagérée mais syntone en résonance avec le contexte, à ressentir les affects). Cette labilité émotionnelle conduit très souvent les patients à osciller entre l'euphorie, l'irritabilité, l'ironie, l'agressivité ou la tristesse. Les intérêts sont multiples, les désirs impérieux. Le patient se sent parfois tout puissant, invulnérable, doté d'une force intérieure avec une augmentation ainsi de l'estime de soi et une tendance à la mégalomanie, un optimisme exagéré.

c) Une *excitation psychomotrice* avec une accélération des processus idéiques donnant l'impression au sujet que ses idées défilent (tachypsychie). Le discours est logorrhéique, intarissable avec fuite des idées, émaillée de jeux de mots souvent construits sur des associations

par assonance. La cohérence du discours est souvent altérée par la diffluence (perte des associations) avec une multitude de coq-à-l'âne. Des troubles de l'attention et de la concentration sont fréquents de même qu'une hyperactivité désordonnée, une agitation fébrile. Au gré de cette désinhibition, les débordements instinctuels sont fréquents, à type de familiarité confinant souvent à la grossièreté, de dépenses inconsidérées, d'alcoolisation, d'hypersexualité ou de transgression des interdits sociaux (pouvant en quelques jours aboutir à la ruine de situations professionnelles ou familiales).

d) Des *perturbations somatiques* : insomnie ou réduction du besoin de sommeil, le sujet ne dormant que 2 à 3 heures par nuit sans pour autant ressentir des signes de fatigue, amaigrissement, la faim et la soif sont excessives.

e) Des idées délirantes et des hallucinations peuvent s'y associer : *délire mégalomane* (richesse, découverte, infailibilité), *mystique*, de *référence* (impression que la télévision ou les journaux contiennent des messages personnels), de *filiation*. Les thèmes délirants de persécution peuvent être soit congruents à l'humeur s'ils sont en relation directe avec les idées de grandeur, soit non congruents. La présence de ces éléments conduit au diagnostic d'épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques congruentes ou non à l'humeur et correspond à la *manie délirante* de la nosographie classique.

2. La manie dysphorique correspond à un état associant une excitation idéique et motrice avec des oscillations de l'humeur. Même si elles ont été décrites, les manies euphoriques (manies calmes sur le plan moteur) ne sont pas forcément les plus caractéristiques.

3. L'épisode hypomane est une forme mineure d'accès maniaque. Les symptômes sont moins nombreux, moins intenses. L'épisode dure au minimum 4 jours, mais peut inaugurer un épisode maniaque. Il faut tenir compte de l'insomnie, du fait que les symptômes sont en nette rupture avec la personnalité antérieure du patient, des antécédents personnels et familiaux de manie ou de dépression.

4. L'épisode mixte répond à la fois aux critères d'épisode dépressif (sauf pour la durée de 2 semaines) et d'épisode maniaque. Il apparaît très difficile de distinguer ces états mixtes, d'épisodes maniaques avec labilité de l'humeur.

Traitement

1. Hospitalisation, nécessaire au cours des épisodes maniaques ou mixtes, pour protéger le malade des conséquences de son comportement et administrer un traitement rendu difficile par la méconnaissance euphorique du caractère pathologique des troubles.

2. Envisager les mesures de protection, au premier rang desquelles figure la sauvegarde de justice si l'on suspecte des dépenses inconsidérées.

3. Rechercher la prise de produits susceptibles de favoriser l'émergence de cet état : antidépresseurs, corticoïdes, psychostimulants, etc.

4. Le traitement de référence est le lithium qui possède des propriétés curatives propres vis-à-vis des épisodes maniaques, au même titre que les neuroleptiques en association avec lesquels il peut être

prescrit en cas d'agitation importante et d'insomnie majeure mais aussi et surtout de symptômes psychotiques associés (délire, hallucinations). L'action du lithium se manifeste au cours de la deuxième semaine, ce qui permet de réduire la dose du neuroleptique.

5. Les anticonvulsivants ont un effet thymorégulateur antimaniaque : valproate, divalproate ou carbamazépine. Il est aussi possible d'utiliser des benzodiazépines, et notamment le clonazépam. Dans les cas plus rares de manie furieuse, de contre-indications ou de résistance aux traitements précités, le recours à l'électroconvulsivothérapie, efficace dans le traitement curatif des épisodes maniaques peut s'avérer nécessaire.

TROUBLE BIPOLAIRE

Syn : psychose maniaco-dépressive. Affecte 1 % de la population générale et débute souvent tôt dans la vie, à la fin de l'adolescence, au début de l'âge adulte, même s'il existe des formes juvéniles et tardives. L'existence d'une vulnérabilité génétique est attestée par l'augmentation du risque de la maladie chez les apparentés de premier degré (10 %), chez les jumeaux dizygotes (20 %), les jumeaux monozygotes (85 %), en comparaison de la prévalence de 1 % dans la population générale. Sur ce terrain de prédisposition génétique, de nombreux facteurs socio-environnementaux (qualité de la vie affective, stress et traumatismes importants et répétés vécus depuis la naissance) sont susceptibles de précipiter le déclenchement de la maladie. Les événements négatifs (perte d'un proche, perte d'emploi, déménagement, séparation...), mais également « positifs » (promotion professionnelle, mariage, naissance...) peuvent déclencher la survenue d'épisodes thymiques. Cette influence des événements de vie tendrait à décroître au fur et à mesure de la répétition des accès (sensibilisation ou *kindling*).

Diagnostic

Basé sur les fluctuations de l'humeur caractérisées par la présence de symptômes dépressifs alternant avec des symptômes hypomaniaques ou maniaques ou mixtes. Distinguer deux types principaux :

1. Le *trouble bipolaire de type I*, caractérisé par un ou plusieurs épisodes maniaques ou mixtes habituellement accompagnés d'épisodes dépressifs (le trouble sera qualifié de bipolaire même en l'absence d'épisode dépressif).

2. le *trouble bipolaire de type II*, caractérisé par l'association d'au moins un épisode dépressif majeur et un épisode d'hypomanie.

3. À l'orée de ces deux types, le *trouble cyclothymique* comporte des fluctuations de l'humeur où les symptômes dépressifs alternent avec des symptômes hypomaniaques, sans que ces oscillations thymiques ne puissent répondre aux critères d'un épisode caractérisé et ce pendant au moins 2 ans. Ce trouble peut évoluer ultérieurement vers un trouble bipolaire de type I ou II. Tous les tableaux cliniques de dépression peuvent être observés au cours du trouble bipolaire. Cependant certaines formes graves devront faire évoquer systématiquement le diagnostic de trouble bipolaire. Des formes atténuées de la maladie ont été décrites.

4. Quatre types de tempéraments, hyperthymique, dépressif, cyclothymique et irritable, définissent un comportement de base qui caractérise les sujets en dehors des accès thymiques, voire en l'absence d'épisode. Ils ne sont pas considérés comme pathologiques, mais pourraient prédisposer à la maladie ou représenter une expression modérée de celle-ci.

Le diagnostic n'est pas toujours facile en présence d'un état d'excitation avec idées délirantes dans le cadre d'une bouffée délirante ou d'un épisode psychotique.

Évolution et complications

1. Dans une forte proportion des cas, lorsque le traitement est correctement suivi, le retentissement social, relationnel et professionnel demeure minime.

2. Les cycles rapides se définissent par la présence d'au moins 4 épisodes thymiques au cours des 12 derniers mois. Chacun de ces épisodes peut être un épisode dépressif, maniaque, hypomaniaque ou mixte. Ces cycles rapides peuvent survenir et disparaître à tout moment au cours de l'évolution d'un trouble bipolaire, mais leur survenue peut être favorisée par l'utilisation d'antidépresseurs.

3. Le risque majeur encouru par les patients bipolaires est le suicide (20 %).

Traitement

1. Basé sur le traitement des épisodes aigus et sur la prévention des rechutes.

a) Épisodes maniaques, hypomaniaques ou mixtes : voir ci-dessus.

b) Épisodes dépressifs : apprécier la nécessité d'une hospitalisation, justifiée en présence d'éléments psychotiques et (ou) d'un risque suicidaire. En cas de refus du patient, recourir à une mesure d'hospitalisation à la demande d'un tiers dans un établissement spécialisé. Des mesures de surveillance étroites et continues sont indispensables afin de prévenir toute velléité de passage à l'acte suicidaire.

2. En première intention, diverses stratégies :

a) un épisode dépressif avec caractéristiques psychotiques chez un patient bipolaire connu relève d'emblée de l'association d'un thymorégulateur, d'un antidépresseur et d'un neuroleptique atypique : olanzapine ou rispéridone. En cas d'inefficacité, ou si lorsque le pronostic vital est en jeu, l'électroconvulsivothérapie est justifiée ;

b) en l'absence d'élément psychotique, un thymorégulateur et un antidépresseur constituent le traitement de choix ;

c) lorsque l'épisode dépressif est d'intensité modérée, l'addition de l'antidépresseur au thymorégulateur n'est pas indispensable ;

d) il convient d'éviter, chez les bipolaires, les tricycliques susceptibles d'induire des virages maniaques ou des cycles rapides.

3. L'électroconvulsivothérapie sous narcose et curarisation est aujourd'hui réservée aux mélancolies anxieuses et délirantes à risque suicidaire immédiat, aux formes stuporeuses, aux formes contre-indiquant la chimiothérapie antidépresseive ou qui lui restent inaccessibles. Les séances (8 à 12 en moyenne à raison de 3 par semaine) sont réalisées sous anesthésie générale après un examen pré-anesthésique et en respectant les contre-indications (voir p. 139). Dès le retour à la normothymie, le relais est généralement pris par un traitement médicamenteux.

4. Le traitement prophylactique, débuté dès le premier épisode maniaque ou mixte, repose sur les thymorégulateurs : sels de lithium, valproate, divalproate ou carbamazépine. La prescription peut se concevoir comme un traitement à vie.

a) Le traitement par le lithium (après un bilan pré-thérapeutique (voir Thymorégulateurs, p. 337) implique des doses progressives jusqu'à l'obtention d'une lithémie plasmatique comprise entre 0,6 et 1 mmol/l pour les sels de lithium à libération immédiate et entre 0,8 et 1,2 mmol/l pour la présentation à libération prolongée. L'efficacité préventive ne serait pleinement effective qu'au bout de 2 ans de traitement. Le risque de rechute est important en cas d'interruption du traitement (50 % de rechutes à 3 mois en cas d'arrêt brutal).

b) Une alternative possible au traitement par le lithium est la prescription d'un anticonvulsivant : valproate, divalproate ou carbamazépine. Ils peuvent être prescrits en première intention dans certaines formes cliniques, notamment lorsqu'il existe une impulsivité et une instabilité, ou bien en association avec le lithium en cas de cycles rapides. La posologie est guidée par dosage plasmatique.

5. Il est indispensable d'apporter au patient et à son entourage un soutien psychologique. Le patient doit connaître parfaitement son trouble pour repérer une symptomatologie atténuée annonciatrice d'une éventuelle décompensation, mais aussi pour apprendre à gérer sa vulnérabilité. La famille proche se doit également d'être sensibilisée au repérage des prodromes de rechute. La psychoéducation s'avère ainsi très utile. Le respect de certaines règles hygiéno-diététiques telles que la régularité du temps de sommeil, l'évitement de périodes de surmenage et le contrôle de la prise d'alcool, contribue à éviter les rechutes. La gestion des événements de vie déstabilisants s'appuie sur un renforcement transitoire du soutien psychologique. Enfin, certains patients peuvent bénéficier de la mise en œuvre de psychothérapies plus structurées.

II. ÉTATS PSYCHOTIQUES

Ils se manifestent par un syndrome délirant induisant un bouleversement des rapports qui unissent le sujet à ses semblables et à la réalité extérieure. Le syndrome délirant se caractérise par des mécanismes (hallucinatoires, intuitifs, interprétatifs et imaginatifs), des thèmes délirants (persécutifs, mégalomaniques...), son organisation (logique ou « systématisée », ou sans cohérence, hermétique ou « non systématisée »), son évolution (chronique, ou aiguë).

PSYCHOSE DÉLIRANTE AIGUË

Syn : bouffée délirante aiguë. Épisode pouvant être induit par la prise de toxiques (cannabis) ou un traumatisme émotionnel, réagissant le plus souvent favorablement aux neuroleptiques. Le plus souvent sans lendemain, il peut cependant inaugurer un premier épisode thymique (maniaque ou mixte le plus souvent) d'un trouble bipolaire ou un début de schizophrénie.

Diagnostic

1. Apparition soudaine et brutale d'un délire riche, polymorphe, qui procède d'altérations des perceptions (hallucinations), d'intuitions subites, de débordements imaginaires et de distorsions du jugement voire d'interprétation délirante, s'accompagnant souvent d'agitation anxieuse et d'une instabilité émotionnelle. Il s'ensuit un bouleversement majeur mais transitoire du fonctionnement psychique et des relations du sujet avec le monde extérieur.

2. La *psychose confuso-délirante du post-partum* débute brusquement, le plus souvent dans le mois suivant l'accouchement. Parfois favorisée par des complications obstétricales ou néonatales, elle marque une vulnérabilité de la patiente à la maternité. L'agitation et le risque de conduites suicidaires ou infanticides imposent l'hospitalisation en milieu spécialisé. Avant de porter ce diagnostic, il convient d'éliminer une thrombophlébite cérébrale.

Traitement

1. Hospitalisation en milieu spécialisé. Tenir compte d'une cause organique, de troubles hydroélectrolytiques associés.

2. Habituellement, on utilise une association de neuroleptiques (ou antipsychotiques) sédatifs (cyamémazine) et/ou incisifs (halopéridol, rispéridone ou olanzapine). La voie intramusculaire sera utilisée en cas de non-acceptation du traitement, rapidement remplacée par la voie orale. Les correcteurs extrapyramidaux et neurovégétatifs ne seront prescrits qu'en cas d'effets secondaires non amendés par une diminution des doses.

3. Une bonne alliance thérapeutique doit être instaurée, associée à une information détaillée ainsi qu'un accompagnement des proches.

4. Le maintien du traitement neuroleptique pendant 1 an après la rémission des symptômes diminue considérablement le risque de rechute.

SYNDROMES SCHIZOPHRÉNIQUES

Décrite dans tous les pays et cultures, fréquente (évaluée environ à 1 %). L'étiologie en est moins connue. On tend aujourd'hui à donner crédit au modèle combinant vulnérabilité (génétique) et stress (contexte environnemental).

Diagnostic

Basé sur trois composantes syndromiques plus ou moins associées (délirant, dissociatif, et autistique) chez un adolescent ou jeune adulte (entre 15 et 25 ans).

1. Le *syndrome dissociatif* (ou discordance) constitue l'élément fondamental. Il peut s'exprimer à trois niveaux : affectif, intellectuel et moteur.

a) *Dissociation affective* : non-concordance entre les sentiments éprouvés et leur expression, non-adéquation entre la teneur affective du propos et la mimique ou les termes utilisés (par exemple, pleurs ou sourires immotivés), ambivalence affective. Cette ambivalence donne à l'affectivité une froideur et une bizarrerie caractéristiques : indifférence affective (apparente car elle contraste avec une sensibilité parfois extrême), émoussement affectif (pauvreté de la mimique, des gestes, monotonie de la voix), retrait social et/ou anhédonie (perte des intérêts et activités de loisir, perte du plaisir sexuel et perte de plaisir dans les relations sociales).

b) *Dissociation intellectuelle* : troubles du cours de la pensée (relâchement des associations d'idées, des bizarreries idéiques, impression de rupture ou de discontinuité du discours avec barrages, augmentation de la latence des réponses), troubles du langage (altération du sens des mots, néologismes, abstractionnisme, pauvreté du discours voire mutisme), altération du système logique (pensée magique, déréelle avec perte progressive des références au système logique habituel).

c) *Dissociation psychomotrice* : passivité (obéissance « automatique » aux injonctions de l'entourage), apragmatisme (absence d'activité liée à une perte du désir d'agir). Cet apragmatisme peut retentir sur l'hygiène (avec incurie) et l'adaptation scolaire ou professionnelle (mauvaise hygiène, manque d'assiduité au travail ou à l'école). L'apragmatisme peut être entrecoupé de comportements impulsifs, parfois violents, imprévisibles avec auto- ou hétéro-agressivité. Un négativisme (refus et/ou opposition à une sollicitation ; par exemple, refus de la main tendue), un maniérisme, des stéréotypies gestuelles, une catalepsie (perte de l'initiative motrice avec conservation des attitudes et flexibilité cirque des membres) peuvent également s'observer.

2. Le *syndrome délirant* est caractérisé par un délire non systématisé, flou, incohérent, hermétique, bizarre, sans logique. Les mécanismes et thèmes délirants peuvent être variés.

3. Le *syndrome autistique* se manifeste par un retrait du patient par rapport au monde extérieur. Le patient s'organise un monde hermétique, fermé à toute communication. L'autisme est caractérisé par une prédominance de la vie intérieure.

Le tableau complet de schizophrénie apparaît souvent après plusieurs mois, voire années d'évolution, ses formes d'installation progressives étant en effet les plus fréquentes. Elles sont marquées par une baisse du rendement intellectuel, les modifications de caractère, ou des renoncements et des engouements inattendus, certains troubles d'allure névrotique : préoccupations dysmorphophobiques (crainte obsédante d'une difformité au niveau d'une partie du corps), nosophobies (peur d'avoir une maladie grave...), une modification de l'affectivité (tendance à l'isolement, comportement impulsif...), des bizarreries du comportement.

Traitement

1. Neuroleptique, traitement essentiel de la schizophrénie : halopéridol (5-10 mg/j), olanzapine (5-20 mg/j), rispéridone (3-8 mg/j). Les neuroleptiques ont une efficacité indéniable sur les symptômes positifs (hallucinations et délire). L'amisulpride (100 mg/j) est utile pour ses effets désinhibiteurs lorsque prédominent les symptômes négatifs (apragmatisme, retrait social, émoussement affectif). Les neuroleptiques exercent aussi une action sur les symptômes généraux tels l'anxiété ou la dépression. Toutefois, devant la persistance d'un état dépressif malgré la diminution des doses de neuroleptiques et/ou l'adjonction d'anticholinergiques (un syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques pouvant prendre l'aspect d'un état dépressif), prescrire un antidépresseur inhibiteur de recapture sélectif de la sérotonine, mieux toléré que les tricycliques (par exemple, paroxétine : 20 mg/j). En l'absence d'efficacité (20 à 40 % des cas), la clozapine peut être prescrite sous surveillance hématologique compte tenu du risque d'agranulocytose (3 %).

2. Effets secondaires importants :

a) extrapyramidaux (dyskinésies aiguës, parkinsonisme, akathisie) notamment avec l'halopéridol ;

b) prise de poids, troubles métaboliques (diabète type II, hyperglycémie) pour les antipsychotiques tels la clozapine et l'olanzapine ;

c) à long terme, effets secondaires dominés par les dyskinésies tardives, dont l'incidence de survenue est moindre avec la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine, l'amisulpride et l'aripiprazole.

3. Associer un accompagnement régulier où l'établissement d'une écoute, d'un échange en forme de psychothérapie, associée à une approche psychoéducative et familiale.

a) Apprendre au patient à gérer et à investir son traitement neuroleptique (générant une meilleure observance et donc d'un risque moindre de rechute).

b) L'approche familiale peut se faire à l'aide d'entretiens familiaux réguliers, ou de manière plus élaborée sous forme de thérapie familiale. Un programme simple consiste à informer la famille sur les principales connaissances médicales de cette maladie, à effectuer des rencontres entre la famille et les soignants afin de diminuer le sentiment d'isolement ainsi que le niveau d'expression émotionnelle de la famille vis-à-vis du patient (attitudes critiques implicites, explicites et exprimées vis-à-vis du patient). Ce type de familiothérapie est un bon complément de la chimiothérapie. En effet, leur association diminue les rechutes par rapport à la prescription isolée des neuroleptiques.

c) Les mesures médico-sociales ont pour objectif de réinsérer le patient schizophrène. Elles diffèrent selon la gravité de la pathologie. Elles peuvent être associées : suivi quotidien dans un centre d'accueil et de thérapeutique à temps partiel ou dans un hôpital de jour, visites à domicile, mesure d'aide ménagère, admission dans un lieu de vie, type foyer ou appartement thérapeutique, mesure de protection (curatelle ou tutelle), mesure d'aide financière par l'allocation pour adulte handicapé (AAH), travail dans un atelier protégé, dans un centre d'aide par le travail (CAT).

La prise en charge sectorielle est très précieuse pour ces patients ; elle permet d'assurer une continuité des soins et un encadrement médical et paramédical.

SYNDROMES DÉLIRANTS CHRONIQUES

Ils sont caractérisés par une altération structurale de la personnalité et d'idées délirantes permanentes inébranlables. Ils se distinguent de la schizophrénie par l'absence de syndrome dissociatif, de détérioration intellectuelle. Certains d'entre eux restent longtemps compatibles avec une relative adaptation aux contingences extérieures. Les idées délirantes procèdent d'intuitions, d'interprétations, d'hallucinations qui donnent aux délires leur physionomie.

I. DÉLIRE PARANOÏAQUE

Diagnostic

1. Se développe le plus souvent sur une personnalité marquée par l'orgueil, la méfiance, la psychorigidité, la fausseté du jugement (mais des personnes ayant ce type de personnalité peuvent aussi ne jamais délirer).

2. Les mécanismes intuitifs, interprétatifs dominent dans les délires passionnels, qu'il s'agisse de délire érotomane (illusion délirante d'être aimé), de délire de jalousie ou de délire de revendication (la conviction d'un préjudice subi peut amener à intenter des procès, par exemple à l'occasion d'une intervention chirurgicale, de soins médicaux jugés insatisfaisants ou après un accident du travail lors d'une sinistrose délirante). Ils dominent aussi dans les délires d'interprétation systématisés au cours desquels tout acquiert pour le malade une signification personnelle, généralement péjorative.

3. Les « délires de relation des sensitifs » s'observent chez des sujets timides, scrupuleux, vulnérables, ayant tendance à intérioriser et à s'analyser (mais, là encore, ils peuvent ne jamais délirer), et sont marqués par des idées de référence (impressions de brimades, de vexations, d'allusions malveillantes ou péjoratives), des épisodes dépressifs ou anxieux à tonalité hypocondriaque qui en émaillent l'évolution.

Traitement

Les délires passionnels posent de réels problèmes de responsabilité médicale, ces malades étant dangereux en période d'exaltation menaçante (réactions hostiles, passages à l'acte, persécuteur désigné) ; une intervention psychiatrique, des décisions médico-légales peuvent être urgentes.

1. Les antipsychotiques peuvent tous être utilisés et doivent être poursuivis de façon continue (d'où l'intérêt de la prescription d'un neuroleptique à action prolongée).

2. La réduction chimique du délire, créant une amputation du mode habituel de vie, peut favoriser la survenue d'états dépressifs qu'il faut traiter, cette situation doit être prise en compte dans une relation psychothérapique.

Les délires de relation bénéficient d'une chimiothérapie mixte, neuroleptique et antidépressive.

II. PSYCHOSE HALLUCINATOIRE CHRONIQUE

Diagnostic

Basé sur l'importance des mécanismes hallucinatoires (hallucinations auditives, cénesthésiques, olfactives rarement, automatisme mental) qui peuvent entraîner des troubles du comportement social, un isolement de plus en plus complet. Les thèmes sont surtout persécutifs ou de jalousie.

Traitement

L'halopéridol ou la rispéridone sont les antipsychotiques de choix du fait de leur activité antihallucinoire et de leur forme prolongée.

III. PARAPHRÉNIE

Diagnostic

Basé sur la prévalence du mécanisme imaginatif ne compromettant pas profondément l'adaptation sociale.

Traitement

Ce délire est très peu accessible aux antipsychotiques.

Tsunami

III. TROUBLES ANXIEUX

L'anxiété/angoisse est un état affectif douloureux caractérisé par un sentiment pénible d'attente d'un danger souvent imprécis, mal définissable, imminent. « Peur sans objet apparent », c'est une réaction témoignant d'une souffrance psychologique de l'individu ; elle peut survenir dans toute affection psychiatrique, mais aussi dans certains moments particuliers de l'existence. Ainsi importe-t-il d'apprécier, devant les diverses formes de l'angoisse, la signification psychopathologique de celle-ci, car la thérapeutique en dépend.

La nosographie des troubles anxieux est actuellement remaniée : la névrose phobique est devenue le trouble phobique et la névrose obsessionnelle est désormais communément appelée trouble obsessionnel compulsif.

ANGOISSE

La névrose d'angoisse recouvre deux entités, le trouble panique et le trouble anxieux généralisé. Le trouble panique se caractérise par des attaques de panique récurrentes (plusieurs par mois) s'accompagnant d'une anxiété anticipatrice (peur de faire une nouvelle crise) et souvent d'un fond anxieux généralisé.

I. TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ

Fond permanent d'anxiété d'intensité modérée, souvent émaillé de crises d'angoisse aiguës.

Diagnostic

Basé sur le ressenti de soucis injustifiés ou excessifs sans objet réel et défini, l'attente anxieuse, pressentiment d'une menace vague, sentiment d'insécurité permanent, rumination d'idées pessimistes avec anticipation des événements à venir, exploration hypervigilante de l'environnement, réactions de sursaut, asthénie, troubles de la mémoire avec difficultés de concentration et distractibilité.

II. ATTAQUE DE PANIQUE

Syn : crise d'angoisse aiguë.

Diagnostic

Basé sur :

1. Le début brutal, sans circonstance déclenchante particulière.
2. La durée limitée, inférieure à 30 minutes dans la plupart des cas.
3. Le vécu subjectif extrêmement pénible : sentiment soudain, souvent sans raison apparente, de peur intense et vague sans objet précis, impression extrêmement pénible d'un danger imminent (catastrophe imminente, « peur de mourir », « peur de devenir fou »). Elle peut entraîner un sentiment de déréalisation et de dépersonnalisation (sentiment de ne plus être soi-même, perte des sentiments de réalité et de familiarité).
4. Les signes somatiques d'anxiété riches et intenses sont quasi constants et souvent au premier plan. Ils traduisent un hyperfonctionnement du système nerveux autonome et constituent des « équivalents » de crise d'angoisse :
 - a) manifestations cardiovasculaires : tachycardie, troubles mineurs du rythme cardiaque (extrasystoles), douleurs précordiales, modifications labiles de la tension artérielle ;
 - b) manifestations respiratoires : oppression, sensations d'étouffement, dyspnée parfois asthmatiforme, tachypnée ;

c) manifestations digestives : sensation de « boule dans la gorge », de « gorge serrée », nausées, vomissements, diarrhée ;

d) troubles neuromusculaires : tension musculaire quelquefois douloureuse, céphalées postérieures dites de « tension », tremblements, paresthésies, hyperréflexibilité ostéo-tendineuse, incoordination motrice, dérobements des jambes, bourdonnements d'oreilles, sensations vertigineuses ;

e) troubles vasomoteurs : hypersudation, pâleur, bouffées vasomotrices ;

f) polyurie, brouillard visuel ou encore douleurs variées, diffuses ou localisées.

5. Modifications comportementales, tantôt marquées par une inhibition anxieuse, le patient paraissant inhibé, prostré, « paralysé par la peur », tantôt par une agitation improductive et désordonnée ou des comportements avec une certaine agressivité (pleurs, cris, agressivité voire réactions de fuite).

6. Il faut écarter impérativement une cause organique et assurer une surveillance suffisante. Il existe en effet un risque de raptus anxieux caractérisé par des impulsions pendant lesquelles le malade peut réaliser des actes de violence ou un passage à l'acte suicidaire.

Traitement

Il s'agit d'une urgence médicale.

1. Avant tout, éliminer une affection organique, mais aussi l'angoisse psychotique (qui répond surtout aux neuroleptiques), et plus encore l'angoisse d'une mélancolie anxieuse car les anxiolytiques n'améliorant pas l'humeur dépressive, le risque suicidaire persiste ; les antidépresseurs stimulants aggravent les troubles anxieux.

2. La distinction entre les crises ou attaques d'angoisse, l'anxiété anticipatrice et l'anxiété chronique, a permis de constater l'efficacité symptomatique des anxiolytiques, mais leur inefficacité sur la prévention des attaques. Ainsi, l'anxiété d'anticipation de l'attaque, facteur favorisant du comportement d'évitement, est maintenue, se chronicise en dehors d'un traitement préventif adéquat de la crise par les antidépresseurs. En conséquence :

a) Lors d'une crise, écouter calmement le patient et lui permettre de verbaliser son angoisse, le rassurer sur l'absence de danger vital, utiliser un anxiolytique par voie sublingual (alprazolam).

b) Le traitement de fond vise à réduire l'angoisse dans l'intervalle des poussées et à prévenir leur récurrence. Il repose sur les antidépresseurs : imipramine ou inhibiteur sélectif de recapture de sérotonine ou venlafaxine. Les manifestations anxieuses relèvent de l'écoute du praticien et des anxiolytiques non benzodiazépines : buspirone. Les techniques de relaxation sont particulièrement intéressantes dans les troubles anxieux, notamment dans l'anxiété généralisée. Les techniques cognitivo-comportementales sont fondées sur les principes de l'immersion ou de la désensibilisation systématique, c'est-à-dire la confrontation aux situations anxiogènes ou l'évocation de telles situations chez des sujets préalablement relaxés. Elles sont particulièrement intéressantes dans le trouble panique et les manifestations phobiques. La psychothérapie

analytique a pour but d'aider les patients à identifier les conflits inconscients sous-jacents aux conduites générant l'anxiété et à préciser les traumatismes précoces des premières expériences interpersonnelles.

PHOBIES

Syn : névrose phobique. Déplacement symbolique de l'angoisse : peur irrationnelle et angoissante, jugée comme absurde par le patient, déclenchée par la présence d'un objet, d'une personne ou d'une situation n'ayant pas par eux-mêmes un caractère dangereux. L'angoisse disparaît en l'absence de l'objet ou de la situation phobogène.

Diagnostic

Malaise intense avec sensation de vertige, d'évanouissement imminent, d'oppression, de peur de perdre son contrôle, de mourir. Ce malaise survient dans des situations diverses.

1. Phobies de lieux (topophobie) : peur des espaces découverts et des lieux publics (agoraphobie), peur des espaces clos (claustrophobie dans les ascenseurs, le métro, les lieux de spectacles, les moyens de transports). La crainte phobique peut être conjurée par des conduites d'évitement pouvant être très invalidantes, des aménagements ou des stratagèmes rassurants (même trajet, se faire accompagner par un proche...).

2. Phobies des éléments naturels : de l'air et du vent (anémothobie), de l'eau, des rivières, de la mer (hydrophobie), du feu (pyrophobie), des orages ou tempêtes (cheimophobie).

3. Phobies d'objets : les plus classiques sont celles des couteaux, de la saleté, des poussières, des excréments, des poisons, des métaux, des épingles, des objets pointus, du sang (hématophobie).

4. Phobies d'animaux (zoophobie), généralement peu gênantes ; peur des araignées (arachnophobie), des chiens (cynophobie).

5. Phobies des états physiologiques ou pathologiques : la crainte de rougir (éreuthophobie) est banale à l'adolescence, mais peut prendre un caractère invalidant et s'associer à des dysmorphophobies. Celles-ci se manifestent sous la forme de préoccupations morbides corporelles (doutes, idées obsédantes, certitude douloureuse de difformité) pouvant chez un sujet jeune évoquer un début de schizophrénie. La nosophobie est une peur des maladies ou des microbes. La peur est souvent localisée sur un seul symptôme, à la différence de l'hypocondrie où les plaintes sont multiples, portant sur différents organes. Les nosophobiques craignent les maladies, les hypocondriaques se croient malades. Les plaintes nosophobiques peuvent émailler les symptomatologies obsessionnelles, la mélancolie et de nombreux syndromes délirants.

6. Phobie sociale : peur persistante de situations dans lesquelles le sujet est exposé à l'observation d'autrui et dans lesquelles il craint d'agir de façon humiliante et embarrassante. Cette phobie peut s'exprimer de diverses façons : peur de parler en public, de rougir (éreuthophobie), de manger ou de boire en public, d'écrire devant les autres (crampe de l'écrivain), d'utiliser les toilettes publiques, d'exprimer son désaccord, de refuser, de faire une demande, de donner son avis, de critiquer (anxiété sociale d'affirmation de soi), de ne pou-

voir accomplir l'acte sexuel en présence de son partenaire et la peur de son jugement. L'anxiété provoquée par ces situations n'est plus supportable pour le sujet et induit des conduites d'évitement nombreuses et invalidantes. Les conduites de réassurance sont peu efficaces.

7. Phobies d'impulsion : crainte d'objets ou de situations pouvant être utilisés de façon agressive envers soi-même ou envers les autres (peur de se défenestrer, de se jeter sous le métro ou, chez une jeune mère, de blesser son enfant avec un instrument pointu, de l'étrangler) ; elles sont fréquentes dans la névrose obsessionnelle, mais il n'y a jamais de passage à l'acte.

8. Conduites contraphobiques : le malade adopte des conduites destinées à éviter la rencontre avec l'objet (conduites d'évitement) ou bien encore d'être accompagné par un objet, un animal ou une personne rassurante (conduite de réassurance). Ces conduites sont fréquentes, apaisant le sujet à court terme, mais amenant un maintien de l'anxiété, voire un appauvrissement progressif de la vie personnelle et relationnelle. On peut observer aussi des conduites d'affrontement.

Traitement

Les phobies relèvent des techniques de soins cognitivo-comportementales. Les phobies sociales sont l'indication des groupes d'affirmation de soi. Un traitement de fond par antidépresseur peut s'avérer nécessaire : imipramine ou inhibiteur sélectif de recapture de sérotonine ou venlafaxine.

TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS

Syn : névrose obsessionnelle.

Diagnostic

Basé sur la survenue d'obsessions et de compulsions survenant le plus souvent sur une personnalité psychasthénique ou obsessionnelle.

1. Les obsessions sont des idées ou des sentiments faisant irruption dans la pensée de façon incoercible, malgré la lutte anxieuse mise en œuvre par le patient qui veut en vain chasser des idées en désaccord avec sa pensée consciente (idées sacrilèges ou obscènes par exemple).

2. Les compulsions sont des actes que le sujet se sent contraint d'accomplir, de façon répétitive, avec le formalisme d'un rite (lavage, vérification, habillage...), malgré le caractère absurde et gênant qu'il reconnaît à ces actes conjuratoires, visant à annuler un danger et permettant une sédation de l'angoisse.

3. Les ruminations, le doute obsédant, l'inhibition prédominant chez des patients ayant une personnalité psychasthénique, c'est-à-dire marquée par un sentiment d'incomplétude, une tendance aux scrupules et crises de conscience, un perfectionnisme rigide, une fatigue matinale surtout, une aboulie appelant parfois l'utilisation abusive de stimulants (tabac, alcool, café, amphétamines). Les phénomènes compulsifs et les troubles du caractère sont au premier plan chez des sujets ayant une personnalité obsessionnelle (ou caractère anal) : froids, secs, ayant tendance à intellectualiser, ils ont un souci constant de l'ordre et de la propreté, un sens de l'économie et de la possession, un entêtement

obstiné, parfois un autoritarisme tyrannique pour l'entourage. Les décompensations dépressives sont fréquentes.

Traitement

Antidépresseurs, tricycliques ou inhibiteurs de la sérotonine : clomipramine ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (sertraline, paroxétine, fluoxétine). Les doses utilisées sont 2 à 3 fois les doses antidépressives habituelles. L'association de tranquillisants est parfois inévitable, mais doit être conduite avec beaucoup de prudence en utilisant des prescriptions limitées dans le temps ou centrées sur l'utilisation ponctuelle (en cas de crise anxieuse). L'approche psychothérapique repose sur la prise en charge cognitivo-comportementale, la psychothérapie de soutien. Une prise en charge d'inspiration analytique peut être utile dans les formes débutantes réactionnelles à un événement déclenchant, ou en début d'évolution.

Tsunami

IV. TROUBLES SOMATOFORMES ET PSYCHOSOMATIQUES

La nosographie psychiatrique des manifestations de somatisation s'avère ambiguë et insatisfaisante : troubles « fonctionnels », hystérie, hypocondrie, dépression « masquée », « syndromes somatiques fonctionnels » (syndrome de fatigue chronique, fibromyalgie, syndrome de l'intestin irritable...), et enfin « troubles somatoformes ». Cette dernière catégorie, créée dans le DSM-III pour rendre compte des situations de somatisation, regroupe le trouble de somatisation (caractérisé par de nombreux symptômes médicalement inexpliqués), la conversion hystérique, le trouble douloureux, et l'hypocondrie. D'autres troubles psychiatriques (dépression, troubles anxieux) ou organiques peuvent également être responsables de somatisations. Ces somatisations involontaires n'ont pas de substrat organique contrairement aux maladies psychosomatiques où l'on constate l'existence de facteurs psychologiques influençant une affection médicale générale. Des somatisations volontaires peuvent également être observées (simulations, pathomimies). Il apparaît donc plus pertinent de ne pas surestimer l'importance des catégories psychiatriques pour se focaliser sur les processus psychologiques au sens large, reliant trois pôles : les symptômes physiques, la détresse morale, et la recherche de soins.

TROUBLE DE SOMATISATION

Syn : syndrome de Briquet. Observé surtout chez la femme avant 30 ans aux antécédents personnels médico-chirurgicaux lourds, dans un contexte de carence de soins maternels, de sévices physiques et/ou sexuels. On retrouve souvent des troubles similaires chez la mère, une personnalité paternelle antisociale.

Diagnostic

1. Manifestations nombreuses, chroniques avec des symptômes fluctuants, multiples, flous concernant tous les systèmes de l'organisme : douleurs (quatre localisations ou fonctions), symptômes gastro-intestinaux (deux symptômes présents en général), sexuels (un symptôme en général), neurologiques (un symptôme de conversion). Il existe une altération significative du fonctionnement socio-professionnel.

2. L'examen physique et les examens complémentaires sont normaux. L'usage fréquent de médicaments peut entraîner des effets indésirables et des troubles liés à l'utilisation d'une substance.

TROUBLE DOULOUREUX

Syn : syndrome de douleur psychogène.

Diagnostic

Douleurs ressenties comme intenses dans une ou plusieurs localisations anatomiques. Il existe une relation entre l'installation ou l'exacerbation de la douleur et un facteur de stress ou un conflit. Il existe ici encore une altération significative du fonctionnement socioprofessionnel.

HYPOCONDRIE

Trouble basé sur l'interprétation excessive et erronée de sensations ou symptômes tout à fait banaux (battement cardiaque, toux mineure, céphalées...).

Diagnostic

Caractérisé par la peur ou conviction d'être atteint d'une maladie grave (cancer, SIDA, maladie cardiovasculaire, maladie d'Alzheimer), et

ce pendant une période prolongée (plus de 6 mois). Cette préoccupation persiste en dépit d'un examen physique et d'investigations médicales concluant à l'absence de maladie. Il n'y a pas d'intensité délirante. Il existe une détresse significative et/ou une perturbation du fonctionnement socio-professionnel.

TROUBLE DE CONVERSION

Syn : conversion hystérique. L'hystérie n'est pas la simulation : le simulateur veut tromper alors que l'hystérique se trompe lui-même et par là même peut tromper son interlocuteur. Décrite depuis l'antiquité, étudiée grâce à l'hypnose par Charcot et théorisée par Freud, la névrose hystérique a récemment fait l'objet d'un découpage nosographique. Dans la nosologie américaine, elle s'est vue redistribuée dans plusieurs sous-groupes dont les troubles somatoformes et les troubles dissociatifs. Le terme de névrose hystérique n'y figure plus depuis le DSM-III. Ceci illustre l'absence de consensus quant à la définition du concept d'hystérie, chaque définition dépendant du modèle théorique sous-jacent (psychanalytique, comportemental...).

Diagnostic

Basé sur :

1. Les accidents de conversion somatique :

a) paroxystiques, à type de crises généralement brèves, directement liées à une situation conflictuelle : crise tétaniforme ou pseudo-convulsive, crise de nerfs, exceptionnellement aujourd'hui « grande attaque à la Charcot » ;

b) durables, survenant au niveau des organes de relation. Il peut s'agir d'atteinte motrice : astasie-abasie (impossibilité de la station debout et de la marche avec mouvements possibles en dehors de celles-ci), paralysies et contractures sans signe d'atteinte lésionnelle, ne respectant pas la systématisation anatomique et reproduisant plutôt une atteinte expressive, mouvements anormaux. Les atteintes sensitives, aussi fréquentes que les précédentes auxquelles elles sont souvent associées, sont représentées par des anesthésies ayant les mêmes caractères que les paralysies, associées parfois à des points hyperesthésiques ; les algies (céphalées, rachialgies, arthralgies), d'une très grande fréquence, sont en partie responsables de la fréquentation médicale excessive des hystériques, de l'abondance des examens complémentaires, des erreurs diagnostiques et thérapeutiques (interventions chirurgicales abusives pour douleurs abdominales par exemple). Les troubles sensoriels, particulièrement les troubles visuels, l'aphonie sont fréquents, de même que les spasmes des muscles lisses et des sphincters (« boule œsophagienne », spasmes respiratoires, vésicaux).

Toutes ces manifestations somatiques expriment symboliquement un conflit psychique inconscient ; il importe, après un examen somatique et neurologique complet, voire des examens complémentaires appropriés, d'éliminer une cause organique, en particulier les affections organiques du système nerveux (sclérose en plaques, tumeur cérébrale, épilepsie temporale), les maladies dysmétaboliques (porphyrie, hypoglycémie, hypocalcémie, dyskaliémie) et de faire le diagnostic d'hystérie sur leur anorganicité, leur mobilité, leur théâtralisme, les circonstances d'apparition, les antécédents et la personnalité du patient.

2. Les symptômes d'expression psychique sont variables : troubles mnésiques (amnésies électives, illusions de la mémoire et fabulation), inhibition intellectuelle fréquente, troubles de la vigilance allant de la distractivité fréquente aux états somnambuliques, seconds ou crépusculaires, qui sont, eux, beaucoup plus rares.

3. L'âge et le sexe influent sur la présentation des symptômes :

a) chez l'homme, les formes sont mono- ou pauci-symptomatiques, à prédominance motrice, déclenchées souvent par des conflits socioprofessionnels ou des accidents ;

b) chez la femme, les tableaux sont plus riches, plus polymorphes et plus souvent liés à des conflits affectifs et sexuels ;

c) chez le sujet âgé, les accidents de conversion sont moins spectaculaires, mais les algies et la dépression hypochondriaque souvent observées.

Évolution

1. Ces manifestations peuvent apparaître comme un accident occasionnel et transitoire, une « réaction hystérique », spectaculaire, brève, à l'occasion d'un traumatisme émotionnel très violent ou d'une situation de tension très prolongée, surtout chez des sujets frustes et immatures. Le pronostic est favorable.

2. Ailleurs, elles s'inscrivent dans l'évolution d'une névrose hystérique. Ces patients, souvent des femmes, ont très tôt des périodes d'anorexie avec vomissements, alternant avec des accès boulimiques, puis des troubles de la sexualité, un fond d'anxiété, une fatigue plus ou moins constante, des algies qui rendent compte de l'abus de médications, de fréquentation médicale et chirurgicale. Leur personnalité est décrite comme égocentrique, histrionique, hyperémotive et dépendante, tolérant très mal les frustrations. Les symptômes hystériques apparaissent à l'occasion de situations vitales conflictuelles qui ne peuvent être assumées. Leur évolution est étroitement conditionnée par les réactions du milieu, tant familial ou professionnel que médical.

Traitement

Dès le premier contact, le médecin doit éviter, par son attitude ou ses remarques, de renforcer ou d'induire les symptômes, d'aggraver les situations conflictuelles, de faire de l'absence d'organicité le synonyme de simulation. Il importe de tenir compte de l'intensité et de l'ancienneté des conflits, des facteurs actuels en cause, des bénéfices secondaires, des réactions de l'entourage, pour décider de la conduite à tenir. L'isolement, les anxiolytiques ou les antidépresseurs sédatifs permettent souvent une amélioration symptomatique qui, pour être durable, devra être négociée dans une relation psychothérapique prudente, pouvant être le prélude d'une psychothérapie d'inspiration psychanalytique, voire d'une cure analytique souvent difficile.

Personnalité obsessionnelle

Associe à un souci constant de l'ordre, de la propreté voire de la méticulosité, un sens aigu de l'économie et un entêtement obstiné.

Personnalité psychasthénique

Caractérisée par un sentiment d'incomplétude, une tendance aux doutes, aux scrupules, aux ruminations mentales, une fatigue particulièrement nette le matin, un perfectionnisme souvent rigide.

Personnalité psychopathique (antisociale)

Caractérisée par l'inadaptabilité, l'impulsivité, l'irritabilité voire l'agressivité, l'instabilité dans les relations sociales et l'inaffectivité (absence de remords). La biographie est émaillée par des troubles des conduites dès l'enfance : répétition d'événements pathogènes (placements, violence, rejet des institutions) et précocité des symptômes (impulsivité, instabilité) qui débutent dans l'enfance, s'aggravent à l'adolescence avec apparition d'une toxicomanie, de la délinquance et la marginalisation.

Personnalité paranoïaque

Marquée par la surestimation de soi, l'absence d'autocritique et la fausseté du jugement, la psychorigidité, l'autoritarisme et l'intolérance, la méfiance et la susceptibilité, d'où les difficultés de l'insertion sociale de cette personnalité intransigeante et tyrannique, redresseur de torts pouvant évoluer, mais pas toujours, vers une organisation délirante.

Personnalité sensitive

Caractérisée par l'hyperémotivité et l'extrême scrupulosité, l'insatisfaction ; mais la méfiance, l'orgueil, la susceptibilité en font des personnes souvent repliées sur elles-mêmes, exposées aux revendications hypochondriaques, à la dépression, voire à un délire de relation.

Personnalité « borderline »

Marquée par une angoisse généralement importante, diffuse et envahissante, s'accompagnant parfois de signes de dépersonnalisation. Parfois des manifestations d'allure névrotique sont associées. Mais le risque majeur est dépressif : dépression anaclitique sans culpabilité, mais avec sensation d'ennui, de vide, sentiments de rage, de colère. L'instabilité, l'impulsivité avec passage à l'acte sont fréquentes, d'où une biographie émaillée de ruptures tant affectives que professionnelles, bien que souvent l'intégration professionnelle soit réussie et contraste avec une vie par ailleurs très déstructurée. Les fugues, les abus toxicomaniaques, voire les décompensations psychiatriques aiguës peuvent se voir, mais ces dernières sont d'une grande labilité et réversibles rapidement.

Personnalité schizoïde

Caractérisée par une pauvreté du contact (repli sur soi, solitude, difficultés dans les contacts sociaux, bizarreries relationnelles), de l'activité et affective (froideur distante masquant souvent une affectivité hyperesthésique et ambivalente).

Personnalité schizotypique

Caractérisée par des bizarreries de la pensée (idées de référence, croyances bizarres, pensée magique, méfiance, idée persécutrice,

communication des affects à distance), de la perception (expériences perceptives inhabituelles, illusions, sensations d'une force ou d'une personne à ses côtés, « sixième sens », télépathie), du discours (pauvre ou trop compliqué, métaphorique, digressif, vague mais sans relâchement des associations et sans incohérence), des affects (pauvres, inadéquats, distants, anxiété sociale, hypersensibilité à la critique) et du comportement (aspect excentrique, incurie, maniérisme).

Tsunami

VI. TOXICOMANIES

Ce terme générique recouvre des réalités différentes en raison de la diversité des produits incriminés et de leurs effets. Il est progressivement remplacé par le terme plus général de *pharmacodépendance*.

PHARMACODÉPENDANCE

Elle suppose la consommation répétée d'une « drogue » (toute substance naturelle ou synthétique ayant une action psychotrope, voire seulement pharmacologique). Celle-ci entraîne plus ou moins rapidement le désir contraignant de consommer le produit et de s'en procurer par tous les moyens (y compris prosélytisme, criminalité), la tendance à augmenter les doses car l'organisme s'adapte aux effets de la drogue (tolérance), l'apparition d'un asservissement physique et psychologique (phénomène d'assuétude), enfin l'apparition d'un syndrome somato-psychique d'abstinence lors du sevrage. Les drogues dites « dures » (héroïne, dérivés amphétaminiques) comportent le plus haut risque de pharmacodépendance.

ACCOUTUMANCE

L'*accoutumance* se caractérise par l'usage régulier d'un produit, tel que le tabac, le chanvre indien (« drogues douces »), avec tendance à en répéter la consommation mais sans augmenter la dose ; elle entraîne un certain degré de dépendance psychologique mais sans dépendance physique et sans syndrome de sevrage.

FORMES DE LA TOXICOMANIE

Aux toxicomanies traditionnelles (recherche dans la drogue d'une stimulation intellectuelle ou créatrice dans certains milieux artistiques ou littéraires, toxicomanie dans des milieux médicaux où l'approvisionnement est plus facile, toxicomanie de persévérance à la morphine chez des malades ayant eu des épisodes algiques ayant nécessité sa prescription) on peut opposer les toxicomanies modernes. Il s'agit là d'un phénomène intéressant la jeunesse, de tous les milieux socioprofessionnels, culturels et économiques, et caractérisé par les poly-intoxications (nouveaux produits, nouveaux mélanges, médicaments détournés de leur usage). Parmi les « usagers de la drogue », il faut distinguer le consommateur occasionnel (lycéen, apprenti, étudiant qui, lors d'une « partie », accepte le « joint » ou cigarette de haschich, symbole de partage et de lien) de l'usager régulier qui ne peut se passer de la drogue.

Parmi ces consommateurs habituels, on trouve certes des psychopathes, pour lesquels la toxicomanie n'est qu'un des traits de la déviance, des schizophrènes qui espèrent trouver dans la toxicomanie un remède, des pervers qui sont souvent organisateurs de réseaux d'approvisionnement en drogue ; mais pour un groupe sans cesse plus important d'adolescents, la consommation de la drogue représente un fait nouveau de civilisation et tire ses motivations de la recherche d'un plaisir intense, immédiat, insolite et d'autant plus grand qu'il engage le goût du risque, qu'il est atteint au prix de la transgression d'interdits familiaux, sociaux et culturels, et qu'il peut représenter un mode de protestation contre un milieu jugé inacceptable. Ainsi la recherche d'un lien d'appartenance à un groupe, d'une spiritualité peuvent aussi sous-tendre la consommation régulière de la drogue ; mais c'est pour certains l'équivalent d'une conduite suicidaire.

L'épidémie de SIDA qui atteint nombre de toxicomanes modifie certains comportements à risque, liés en particulier à l'usage de seringues souillées.

OPIACÉS

Dérivés de l'opium (héroïne), morphinomimétiques de synthèse (péthidine). L'héroïne est diluée avant d'être injectée (shoot ou fix) ou inhalée par voie nasale (sniff). La dose journalière est d'environ 1 gramme par jour réparti en deux à cinq prises. Voir aussi Intoxication par les opioïdes, p. 1283.

Intoxication aiguë

L'injection intraveineuse entraîne une extrême anxiolyse, c'est le « flash » ou sensation immédiate, intense, de bien-être très profond avec une certaine euphorie comparée à un orgasme. Cette phase initiale, fugace et sujette à tolérance est recherchée compulsivement par le toxicomane. Elle tend à s'estomper au fur et à mesure de l'intoxication. À cette phase, succède une période de sédation stuporeuse (planète) avec indifférence et sensation de bien-être. Cet état s'estompe progressivement en 3 à 6 heures laissant la place à une période d'apathie ou d'abattement avec ralentissement psychomoteur. D'autres manifestations somatiques sont fréquemment retrouvées : analgésie, myosis, nausées, vomissement, constipation et rétention urinaire, bradycardie, diminution du rythme respiratoire avec action antitussive, hypothermie.

Intoxication chronique

Elle est pourvoyeuse de multiples complications médicales, dominées chez l'héroïnomanie par les complications infectieuses : hépatites B et C (évolution cirrhotique et nécrotique fréquente), SIDA, abcès cutanés, septicémies, endocardites, abcès pulmonaires, troubles gynécologiques, ostomyélites (d'origine bactérienne ou fongique), tétanos.

Overdose

C'est une urgence médicale engageant le pronostic vital. L'overdose survient le plus souvent de façon imprévisible lors d'une concentration inhabituellement élevée dans la dose d'héroïne ou lors de la reprise de l'intoxication après une période de sevrage, parfois de façon volontaire dans un but suicidaire. Le tableau clinique est celui d'un coma avec myosis serré (sauf en cas de souffrance cérébrale), dépression respiratoire et cardiovasculaire intense avec parfois œdème pulmonaire, bradypnée, hypothermie, hypotension artérielle, voire mort subite. Le traitement spécifique consiste en l'injection IV de 0,4 à 1 mg renouvelable de naloxone. Ce produit est un antagoniste morphinique et peut favoriser l'apparition d'un syndrome de sevrage typique.

Syndrome de sevrage

Les manifestations apparaissent dans les 6 à 8 heures après la dernière prise d'héroïne. Le tableau clinique atteint un maximum en 2 à 3 jours avant de disparaître spontanément en 7 à 10 jours. Il constitue un tableau pseudo-grippal avec larmoiement, rhinorrhée, sueurs profuses, frissons, tremblements, bâillements, douleurs diffuses (abdominales, lombaires et des membres), mydriase, nausées, vomissements, asthénie intense, insomnie. Il est complété par l'existence d'une agitation anxieuse intense pouvant prendre un aspect confusionnel.

BARBITURIQUES

Toxicomanie aujourd'hui extrêmement rare. La tolérance aux barbituriques s'installe rapidement. Les barbituriques sont ingérés ou parfois injectés (pour obtenir un flash). Voir tableau 191, p. 1269.

Intoxication aiguë

L'ivresse barbiturique provoque un état proche de l'intoxication alcoolique pouvant aller jusqu'au coma.

Intoxication chronique

Elle peut faire apparaître des troubles neurologiques (troubles cérébelleux, dysarthrie, paralysie oculaire) et psychiques (lenteur intellectuelle, troubles de la compréhension et du jugement, diminution du contrôle émotionnel).

Syndrome de sevrage

Grave, parfois mortel en raison d'un risque majeur de crises convulsives pouvant aboutir à un état de mal, justifiant un traitement par le phénobarbital et le diazépam. Le sevrage survient entre 12 heures et 3 jours après l'arrêt de la consommation et se manifeste par un tableau proche du sevrage alcoolique (anxiété, tremblements, sueurs, tachycardie) pouvant même produire un état confuso-onirique.

BENZODIAZÉPINES

La prescription prolongée de ces produits peut favoriser l'apparition d'une dépendance iatrogène. Le plus souvent, les benzodiazépines sont consommées de façon simultanée avec de l'alcool ou d'autres toxiques pour en potentialiser les effets. Leur absorption massive a également pour but d'atténuer les effets d'un sevrage aux opiacés.

Voir aussi Intoxication par les tranquillisants, p. 1286.

Syndrome de sevrage

Peut être sévère, marqué par anxiété, insomnie, vertige, anorexie, état dépressif, sueurs, nausées, céphalées. Un syndrome confuso-onirique marqué par des convulsions peut compliquer le tableau. Ces symptômes s'estompent rapidement avec la réintroduction des benzodiazépines. Voir Syndrome de sevrage aux benzodiazépines, p. 1285.

COCAÏNE

Utilisée principalement par inhalation nasale (sniff) mais peut être également fumée ou ingérée. Le crack est un dérivé de la cocaïne qui présente un fort développement surtout aux États-Unis. Consommé par inhalation sous forme de vapeurs, l'effet est quasi-instantané comme lors d'une injection intraveineuse.

Intoxication aiguë

Stimulation psychique intense et rapide avec euphorie, surestimation de ses possibilités, excitation, réduction de la fatigue et de la faim, hyperréactivité aux stimuli sensoriels et potentialisation de la libido. Pour des doses plus importantes peuvent apparaître des troubles délirants de type paranoïde avec des hallucinations (tactiles en particulier). La « descente » est marquée par une anxiété, une irritabilité, une fatigue et une tendance dépressive.

L'intoxication massive peut voir apparaître des tremblements ou des convulsions. Un décès peut survenir par dépression brutale des centres bulbaires respiratoires.

Intoxication chronique

Dépendance psychologique intense contrastant avec le caractère limité du syndrome de sevrage. Irritation des muqueuses avec risque de perforation de la cloison nasale. La stimulation intense obtenue se complique souvent d'un état délirant avec risque de passage à l'acte hétéro-agressif.

AMPHÉTAMINES

Souvent dans le cadre d'une polytoxicomanie. Parfois, injection par voie intraveineuse à la recherche d'un flash proche de celui des opiacés.

Voir aussi Amphétamines dans le chapitre consacré aux intoxications, p. 1278.

Intoxication aiguë

État d'hypervigilance avec facilitation intellectuelle dans un contexte d'euphorie, hyperactivité motrice et sexuelle, insomnie associée à l'absence de sensation de fatigue, anorexie, effets sympathomimétiques (tachycardie, hypertension artérielle, mydriase, sudation, céphalées, nausées, vomissements). Cet état est suivi d'une descente pénible marqué par une fatigue intense, une anxiété et des éléments dépressifs avec un risque suicidaire important incitant le toxicomane à renouveler la prise. La dépendance psychique s'installe rapidement.

L'intoxication massive se complique d'une excitation intense dans un contexte délirant avec risque de passage à l'acte auto- ou hétéro-agressif. La mort peut survenir dans une crise hypertensive paroxystique.

Intoxication chronique

Dominée par les complications psychiatriques, avec décompensation d'une psychose jusqu'alors équilibrée ou développement d'un délire paranoïde (pharmacopsychose) à mécanisme interprétatif et thèmes persécutifs prévalents (« effet parano » des amphétamines). En l'absence de traitement spécifique, le risque d'évolution de ces manifestations vers la chronicité est importante. Sur le plan somatique, la prise régulière d'amphétamines s'accompagne d'une altération de l'état général (amaigrissement, déshydratation, épuisement physique) avec insomnie chronique. La survenue de crises convulsives est fréquente.

ECSTASY

Syn : méthylène-dioxy-méthylamphétamine (MDMA).

Intoxication aiguë

L'effet est proche de celui des amphétamines. La stimulation de la libido provoquée par ce produit lui a valu le surnom initial de « pilule d'amour ». Ces pilules sont ingérées, entraînant en une heure les effets psychostimulants qui se prolongeront pendant 6 à 8 heures avant une descente brutale marquée par un sentiment de dépression. L'intoxication massive aggravée par la consommation d'alcool favorise l'apparition d'un état délirant. La complication majeure est celle de l'hyperthermie maligne fulminante aboutissant à la mort dans un tableau de CIVD de convulsions et d'insuffisance rénale aiguë. La survenue de l'hyperthermie maligne est favorisée par l'effort physique important et la déshydratation, conditions rencontrées lors de « rave parties ».

CANNABIS

Syn : chanvre indien. Plante dont le type indien contient une forte teneur en alcaloïde actif le tétrahydrocannabinol. Le cannabis se présente sous plusieurs formes : les feuilles et tiges sont séchées « herbe » ou « marijuana », les sommités végétales peuvent être compressées (« haschisch » ou « shit »), des décoctions de la plante permettent d'extraire de l'huile à très forte teneur en tétrahydrocanna-

binol. Le cannabis est le plus souvent fumé, mais il peut être également ingéré. Le cannabis n'entraîne pas de dépendance physique particulière, la dépendance est surtout psychologique. Sans que l'on puisse parler véritablement de tolérance, on retrouve souvent une tendance à majorer la consommation.

Intoxication aiguë

Entraîne, après 20 minutes, un état d'euphorie, avec exaltation intellectuelle. Les perceptions sensorielles sont amplifiées avec une certaine distorsion. De même, la perception du temps est modifiée avec sensation de ralentissement. Un sentiment de dépersonnalisation et de déréalisation peut se manifester s'accompagnant d'illusions plus que de véritables hallucinations. Des manifestations somatiques sont également associées (tachycardie, sécheresse buccale, injection conjonctivale, troubles de la coordination motrice). À cette phase d'état, qui peut durer 2 à 3 heures, succède une phase de torpeur, puis de sommeil.

L'intoxication massive provoque des manifestations psychiatriques d'autant plus importantes que la personnalité sous-jacente est fragile. Le plus souvent, il s'agit d'accès d'angoisse aiguë, mais on peut également observer des décompensations délirantes aiguës. Sur le plan somatique, céphalées, nausées et vomissement sont les manifestations les plus fréquentes.

Intoxication chronique

Survenue d'un état déficitaire ou syndrome amotivationnel avec passivité, apragmatisme, troubles de l'humeur et troubles intellectuels portant sur la mémorisation. Ces manifestations sont le plus souvent régressives à l'arrêt de la consommation.

HALLUCINOGENES

L'usage le plus répandu est celui d'un dérivé de l'acide lysergique (LSD). La mescaline, extraite d'un cactus d'Amérique Centrale, le peyotl, et la psilocybine contenue dans divers champignons sont d'usage plus rare. Le LSD n'entraîne pas de dépendance, ni de phénomène de tolérance.

Intoxication aiguë

Dans les 30 minutes qui suivent l'ingestion, qualifiée de voyage ou « trip », survient une intensification de toutes les perceptions sensorielles allant de l'illusion jusqu'aux hallucinations. L'expérience hallucinatoire prédomine dans la sphère visuelle (vision kaléidoscopique, amplification du relief et des couleurs, métamorphoses), auditive et tactile. Des phénomènes de dépersonnalisation et de déréalisation sont fréquemment associés à une distorsion dans la perception du temps. Sur le plan somatique, les effets sont limités en dehors d'une tachycardie avec hypertension artérielle.

Lors d'une intoxication massive, des manifestations anxieuses massives « bad trip » peuvent se développer chez des personnalités fragiles ou mal structurées. La survenue d'hallucinations terrifiantes peut être à l'origine d'accidents mortels (défenestration).

Intoxication chronique

Apparition d'un état dépressif prolongé, décompensation d'une psychose chronique ou apparition d'un tableau délirant (pharmacopsychose).

TRAITEMENT DES TOXICOMANIES

Complications aiguës somatopsychiques

Elles surviennent dans une période de « manque » ou lors d'un surdosage. Elles nécessitent :

1. Une réanimation médicale (voir Premières mesures, p. 1267 et Réanimations des équilibres vitaux, p. 1329).

2. Des anxiolytiques par voie parentérale pour calmer l'angoisse intense, les crises d'excitation ou d'agressivité du syndrome d'abstinence.

3. Dans les intoxications aux opiacés, de la nalorphine, 5 mg IV, à répéter toutes les 30 minutes en surveillant la levée du myosis, en l'absence de prise de barbituriques.

4. Dans les intoxications aux amphétamines ou aux hallucinogènes, de la chlorpromazine et/ou de l'halopéridol en intramusculaire.

Sevrage

1. Il est réalisé en milieu hospitalier, non plus de façon dégressive, mais généralement en supprimant brusquement le toxique et en prescrivant des anxiolytiques ou des neuroleptiques sédatifs.

2. Syndrome de sevrage.

- a) Il impose, dans les toxicomanies aux barbituriques et aux drogues sédatives, une réduction graduelle des doses sur environ 15 jours et la prescription d'un anxiolytique.

- b) Pour pallier les conséquences du sevrage brutal chez l'héroïnomane (état hyperadrénergique), on utilise fréquemment un protocole à base de clonidine. La prescription de ce traitement (1/2 comprimé toutes les 2 à 3 heures) justifie la réalisation d'une surveillance tensionnelle attentive.

- c) Les manifestations anxieuses sont traitées par des benzodiazépines à doses rapidement décroissantes (par exemple, oxazépam) ou par des neuroleptiques sédatifs (cyamémazine, lévomépromazine). Une prescription d'hypnotique est fréquemment associée (alimémazine, zopiclone).

- d) Afin de contrôler les douleurs, on prescrit également du phloroglucinol (à doses rapidement décroissantes).

3. Au décours du sevrage, un traitement médicamenteux par chlorhydrate de naltrexone peut être proposé afin de prévenir les rechutes et de consolider l'abstinence. Son instauration ne peut survenir qu'après une période de sevrage de 7 à 10 jours au risque de faire apparaître un syndrome de sevrage sévère et durable. La dose d'entretien est de 50 mg par jour en prise quotidienne ou trihebdomadaire. Ce traitement peut être prolongé plusieurs mois.

Prise en charge au long cours

1. Traitements de substitution aux opiacés : l'échec fréquent du sevrage brutal en vue d'une abstinence totale chez de nombreux toxicomanes a fait s'interroger sur l'opportunité d'un sevrage progressif, avec la prescription de produits de substitution. Cette approche, au-delà de l'instauration d'une relation thérapeutique durable, permet au toxicomane de sortir rapidement de l'environnement infernal de la délinquance dans lequel il était englué.

a) Le *chlorhydrate de méthadone*, produit de substitution de l'héroïne, est utilisé par quelques centres français dans la post-cure des héroïnomanes pour sa faible toxicité, et malgré la dépendance psychique qu'il entraîne ; à posologie dégressive sur plusieurs mois, la prescription et l'approvisionnement quotidiens au dispensaire ou à l'hôpital permettent ainsi le maintien d'une relation thérapeutique indispensable après la sortie.

b) La *buprénorphine* utilisée dans le cadre de réseaux impliquant les médecins généralistes a permis d'augmenter le nombre des prises en charge.

2. Approche psychosociale. La prise en charge doit tenir compte de la personnalité, des motivations, de l'importance de la désinsertion sociale du toxicomane. Qu'il s'agisse de groupes thérapeutiques, foyers d'accueil, centres de post-cure ruraux ou urbains, il faut insister sur l'intérêt d'équipes multidisciplinaires permettant à des généralistes, psychiatres, psychologues, sociothérapeutes, de travailler avec d'anciens toxicomanes dans des centres ouverts.

Tsunami

VII. ALCOOLISME

Définir l'alcoolisme comme une consommation excessive par rapport à des normes établies n'intègre pas trois notions essentielles de ce type d'intoxication : la variation de susceptibilité selon les individus pour une même consommation, les effets de la consommation d'alcool sur le comportement, entraînant des répercussions individuelles et sociales, le degré de dépendance. Pour définir le comportement face à l'ingestion d'alcool, on préfère les qualificatifs de sujet *abstinant*, qui refuse toute consommation d'alcool, de sujet *tempérant* qui présente une consommation occasionnelle et modérée, de *buveur excessif* qui recherche des effets pharmacologiques de l'alcool, de *sujet alcoolique dépendant* qui présente une perte de pouvoir de décision vis-à-vis de l'alcool. La dépendance survient le plus souvent de façon tardive après plusieurs années de consommation. Il importe de distinguer les sujets alcoolodépendants qui relèvent souvent d'une prise en charge spécialisée (psychiatres, alcoologues) des sujets non alcoolodépendants qui consultent le médecin généraliste (10 % de l'activité du généraliste). Il est aussi essentiel de repérer les consommateurs excessifs qui ne sont pas nécessairement alcoolodépendants (chez la femme, consommation de plus de 2 verres par jour et chez l'homme, consommation de plus de 4 verres de vin par jour).

ALCOOLISME AIGU

Voir aussi Intoxication par l'alcool éthylique, p. 1311.

Diagnostic

1. Ivresse simple.

Le tableau clinique se constitue progressivement en fonction du taux d'alcoolémie et de la tolérance individuelle : diminution de la vigilance progressive, humeur expansive (euphorie, loquacité) ou triste, troubles du jugement, du comportement avec levée des inhibitions, troubles de la coordination (dysarthrie, démarche et gestes perturbés).

2. Ivresse profonde.

Au-delà d'un taux d'alcoolémie supérieur à 2 g/l, les troubles de la vigilance se majorent, entraînant un risque de coma éthylique, justifiant une surveillance spécialisée et la mise en œuvre le cas échéant de mesures de réanimation. Les complications du coma éthylique sont dominées par une hypothermie, une dépression respiratoire, une hypoglycémie, une hypotension artérielle avec tachycardie.

3. Ivresse pathologique.

Elle revêt trois formes :

a) la forme excito-motrice : fureur, agitation, hétéro-agressivité, actes médico-légaux ;

b) la forme hallucinatoire : hallucinations visuelles et auditives, projection dans des scènes pénibles avec des réactions impulsives ;

c) la forme délirante : mécanisme interprétatif à thème de jalousie, de persécution ou de mégalomanie. Le risque de passage à l'acte auto-ou hétéro-agressif s'avère très important.

Les ivresses pathologiques sont plus prolongées que les ivresses simples. Elles peuvent durer jusqu'à 24 heures, elles se terminent par un coma transitoire. Elles ont tendance à récidiver sur le même mode.

ALCOOLISME CHRONIQUE

I. SYNDROME D'IMPRÉGNATION

Diagnostic

1. Présentation : visage congestif, boursoufflé, conjonctives injectées, haleine chargée, parole instable, mal assurée, trémulations péri-buccales, tremblements, sueurs.

2. Manifestations psychiatriques variables : troubles du caractère (irritabilité, jalousie, égocentrisme, méfiance voire hostilité), anxiété, hypermotivité, attitude régressive et dépendante de l'entourage, baisse de l'efficacité, troubles de mémoire pouvant aller jusqu'à une détérioration, parfois banalisation des conduites d'alcoolisation.

Marqueurs biologiques

Ils facilitent le dépistage et la surveillance. Ces anomalies ne sont pas spécifiques de l'alcoolisme chronique, mais leur association est fortement évocatrice : augmentation des gamma glutamyl transférase, du volume globulaire moyen, et parfois d'autres perturbations : diminution de l'albumine, augmentation des triglycérides ou des enzymes hépatiques (TGO et TGP).

II. SYNDROME DE DÉPENDANCE

Diagnostic

1. Dépendance psychique : recherche de la consommation d'alcool, en raison de ses effets psychotropes ; cette dépendance est à l'origine de rechutes après une cure de sevrage.

2. Dépendance physique, comportant deux aspects :

a) une tolérance ou accoutumance. L'effet produit par une même dose répétée s'amointrit progressivement, ce qui entraîne nécessairement une augmentation des doses pour obtenir le même effet ;

b) un sevrage : ensemble de manifestations plus ou moins marquées survenant après une brusque diminution de l'alcoolémie (prédominance matinale) : sueurs, tachycardie, tremblements, crampes, nausées, vomissements, anorexie, troubles du sommeil avec cauchemars, anxiété, irritabilité, hypermotivité. Ces manifestations cèdent à l'absorption d'alcool, mais peuvent également évoluer vers un délire alcoolique.

III. DÉLIRE ALCOOLIQUE SUBAIGU

Syn : pré-delirium tremens.

Diagnostic

État confuso-onirique, intermittent à début vespéral puis permanent, associant des troubles neurologiques (tremblements généralisés, dysarthrie, troubles de l'équilibre), des hallucinations (visuelles surtout, auditives, olfactives, cénesthésiques). L'onirisme présente une thématique professionnelle ou fantastique avec zoopsies entraînant souvent une participation active du sujet. L'évolution est rapidement favorable sous traitement. En l'absence de traitement (voir Sevrage

dans Cure de désintoxication, ci-dessous), risque d'évolution vers un délire alcoolique aigu.

IV. DÉLIRE ALCOOLIQUE AIGU

Syn : delirium tremens. Il s'agit d'une urgence médicale (risque de survenue dans les 2 à 3 jours après l'arrêt).

Diagnostic

État confuso-onirique engageant le pronostic vital avec une hyperthermie à 40 °C, une déshydratation, des troubles neurologiques (tremblements, agitation, crises convulsives). Cet état est lié le plus souvent au sevrage alcoolique, mais il peut avoir une cause organique : toxique (intoxication volontaire, involontaire, accidentelle), infectieuse (ménin-gite, encéphalite, abcès), neurologique (traumatisme, accident vasculaire cérébral, tumeur, épilepsie), métabolique (diabète, troubles hydroélectrolytiques, hypoxie cérébrale, insuffisance rénale).

Traitement

1. Hydrater abondamment : 2 à 3 litres/24 h IV de soluté glucosé à 5 % avec 4 g NaCl/l et 2 g KCl/l.

2. Sédation par benzodiazépines à demi-vie longue (clorazépate, voir Anxiolytiques, p. 70).

3. Isolement au calme et dans des conditions rassurantes et peu anxiogènes.

4. La contention physique n'est appliquée que s'il existe un risque d'arrachage de la perfusion.

5. Vitaminothérapie B₁ et B₆ : n'a pas d'effet sur le delirium tremens lui-même mais limite le risque de complications encéphaliques (syndromes de Korsakoff, de Gayet-Wernicke), d'autant que la perfusion de soluté glucosé induit une déplétion de ces vitamines.

COMPLICATIONS DE L'ALCOOLISME CHRONIQUE

Il est souvent difficile de distinguer ce qui revient à l'intoxication elle-même du contexte dans lequel elle s'inscrit. L'alcoolisme peut révéler un trouble psychiatrique authentique.

Psychiatriques

1. Des symptômes dépressifs sont retrouvés chez 80 % des patients à l'occasion d'un sevrage. Ces troubles disparaissent le plus souvent spontanément en 2 à 4 semaines. C'est donc après 2 à 4 semaines de sevrage que l'humeur pourra être évaluée dans les meilleures conditions. Dans 10 à 15 % des cas, l'évolution aboutit à la constitution d'un état dépressif caractérisé, justifiant la mise en œuvre d'un traitement antidépresseur.

2. États psychotiques : schizophrénie (15 à 35 % des patients schizophrènes présentent des conduites d'abus d'alcool ou de dépendance au risque de décompenser leur maladie), hallucinose alcoolique ou des buveurs (délire subaigu sans trouble de conscience, hallucinations acoustico-verbales (injures), manifestations pouvant disparaître au sevrage pour réapparaître en cas de reprise de l'intoxication ou au

contraire se manifester à l'occasion d'un sevrage), délire chronique parfois d'allure schizophrénique.

Neurologiques

1. Encéphalopathie hépatique survenant chez des patients atteints d'une cirrhose (alcoolique ou non) : flapping tremor, syndrome confusionnel, puis coma.

2. Encéphalopathie de Gayet-Wernicke (voir p. 1212).

3. Syndrome de Korsakoff (voir p. 1212).

4. Maladie de Marchiafava-Bignami : démence progressive avec hypertonie, astasie-abasie, dysarthrie et crises comitiales (nécrose du corps calleux).

5. Démence alcoolique : démence avec baisse de l'efficacité intellectuelle, troubles de la mémoire et du jugement.

6. Pseudo-paralysie générale alcoolique : démence associée à un délire mégalomaniacque euphorique.

7. Comitialité lors d'ivresses aiguës.

8. Névrite optique rétrobulbaire (voir p. 1509).

9. Polynévrite alcoolique (voir p. 1196).

Digestives

Cirrhose du foie (cause majeure des décès liés à l'alcool), gastrite, œsophagite, pancréatite.

Autres complications

Hypertension artérielle, cardiomyopathie, mort subite, diabète, obésité, anémie carencielle, alcoolisme fœtal (dysmorphie faciale, hypotrophie, hypotonie, retard mental).

CURE DE DÉSINTOXICATION

Sevrage

1. Total et immédiat, le sevrage est réalisé en milieu hospitalier pendant une dizaine de jours. La prévention des complications repose sur l'hydratation (2 à 3 l/24 h) per os et la vitaminothérapie B₁ (1 g/j), B₆ (500 mg/j), B₁₂ (1 000 µg/j), PP (500 mg/j) per os ou IM.

2. Prescription de benzodiazépines, en privilégiant la voie orale (réduction de l'incidence et la sévérité du syndrome de sevrage, du delirium tremens, des crises comitiales). Par exemple, oxazépam 100 à 200 mg/j avec une réduction en 4 à 7 jours avant arrêt. Les neuroleptiques sédatifs sont à éviter en raison de l'accroissement du risque épileptogène.

Thérapie comportementale

Elle est basée sur les principes du conditionnement et du déconditionnement :

1. Cure de « dégoût ». Elle repose sur l'administration d'un produit émettant ou antabuse avant la consommation d'alcool pour créer un réflexe de dégoût vis-à-vis de l'alcool. Deux produits sont proposés :

a) l'apomorphine, en injection de 5 à 10 mg, 3 à 5 fois par jour, durant 3 à 5 jours après ingestion de la boisson alcoolique habituelle, qui provoque des vomissements ;

b) le disulfirame, en cure de piqûre chauffante : injection en IV rapide de 5 à 10 ml de sulfate de magnésie à 15 %. Outre le fait de compenser une carence fréquente en magnésium chez l'alcoolique, elle entraîne une forte sensation de chaleur, puis de soif rapidement atténuée par l'absorption d'un verre d'eau fraîche. Le but est d'entraîner un conditionnement positif à l'eau. Une injection par jour pendant 10 jours puis injections de « rappel » hebdomadaires ou mensuelles.

2. Techniques psychologiques pures : basées sur la suggestion, le renforcement positif. Psychothérapie individuelle, de soutien (sécurisation par le thérapeute, déculpabilisation et revalorisation narcissique), ou de groupe.

Post-cure

Elle a pour but de permettre au patient alcoolique de rester abstinente.

1. Traitement des états anxieux, dépressifs.

2. Prévention de la rechute alcoolique par disulfirame, camprosate, médicament éthyladdictolytique. Ce traitement aurait un intérêt pendant les 6 à 12 premiers mois suivant le sevrage, à raison de 4 à 6 comprimés par jour. Le chlorhydrate de naltrexone, est un antagoniste puissant des opiacés (bloque les récepteurs aux endorphines limitant ainsi la sensation de plaisir liée à la consommation d'alcool, source de répétition du comportement). Le traitement consiste en la prise quotidienne d'un comprimé dosé à 50 mg. L'instauration du chlorhydrate de naltrexone peut provoquer un syndrome de sevrage chez un patient dépendant des opiacés non abstinente.

3. Psychothérapie individuelle pouvant prendre différentes formes de soutien jusqu'à une psychothérapie analytique, de groupe, de couple ou de famille.

4. Accueil en foyer thérapeutique pour les patients marginalisés.

5. Les organisations de lutte contre l'alcoolisme ont un rôle majeur de soutien et renforcement de l'abstinence : associations Alcooliques Anonymes, Croix Bleue, Vie Libre.

VIII. TROUBLES DES CONDUITES ALIMENTAIRES

ANOREXIE MENTALE

Chez la jeune fille, l'anorexie mentale peut exprimer le refus de la sexualité génitale et la difficulté d'intégrer les transformations physiques et affectives de la période pubertaire.

Il existe d'autres formes d'anorexie chez des sujets de structures psychologiques variées (hystérie, névrose obsessionnelle, « borderline » ou schizophrénie) ; c'est parfois un équivalent dépressif (après un deuil, un échec).

Chez l'homme, l'anorexie est plus rare, survient généralement à l'adolescence et évolue souvent vers une schizophrénie.

Diagnostic

Le tableau classique, constitué généralement en quelques mois chez une adolescente, est centré sur la restriction alimentaire délibérée en vue de maigrir à tout prix : restriction quantitative et qualitative, d'abord masquée par des ruses et minimisée auprès de l'entourage qui peu à peu s'inquiète, d'où les conflits quotidiens avec l'entourage. Les vomissements provoqués, les abus de laxatifs et diurétiques succèdent souvent à des accès de boulimie. L'amaigrissement peut être considérable (plus de 25 % du poids initial) avec un ralentissement organique parfois impressionnant, mais contrastant longtemps avec une activité persistante. La distorsion de l'image du corps est fréquente. L'aménorrhée est constante, l'examen clinique recherche des signes de gravité : index de masse corporelle inférieur à 15, perte de poids supérieure à 30 % du poids théorique, état hémodynamique, examens complémentaires.

Traitement

Il est long, difficile, car le refus est souvent obstiné. Pourtant, il existe parfois un risque vital réel. L'hospitalisation peut s'imposer pour une réanimation, et aussi dans certains cas pour un isolement. Mais celui-ci ne saurait résumer le traitement, pas plus qu'une thérapeutique centrée exclusivement sur le poids. L'abord psychothérapeutique est une dimension essentielle du traitement et devrait s'adresser tant au patient qu'à sa famille avec laquelle il peut convenir d'essayer de modifier une dynamique susceptible d'entretenir la conduite anorexique.

BOULIMIE

La boulimie peut être associée à la dépression. Dans un tiers des cas, elle coexiste avec des périodes d'anorexie. Elle isole le patient anxieux dont le comportement est souvent méconnu de l'entourage. Elle doit être clairement distinguée du grignotage, prise alimentaire insidieuse, sans sensation de faim, de petites quantités d'aliments facilement disponibles, sans retentissement psychologique. En revanche, le craving observé chez 28 % des jeunes filles et 13 % des garçons adolescents, peut en faire le lit. C'est une compulsion sans sensation de faim avec une envie plus ou moins sélective du choix des aliments, engendrant un sentiment de culpabilité et un retentissement psychologique important sur la qualité de vie.

Diagnostic

1. Accès de frénésie alimentaire compulsive, irrésistible (sentiment de perte de contrôle sur le comportement alimentaire), sans sensation

de faim et avec une envie non sélective du choix des aliments. Cette prise alimentaire est très rapide (moins de deux heures) et pour des quantités alimentaires très importantes. La fréquence de la compulsion est supérieure ou égale à deux fois par semaine pendant 3 mois. Cet acte solitaire à l'abri des regards a un retentissement psychologique très important.

2. Elle s'accompagne d'un sentiment de culpabilité. La prise de poids est rare du fait de l'intermittence des troubles et des vomissements provoqués.

Traitement

Il est basé sur la psychothérapie, parfois les antidépresseurs sérotoninergiques (par exemple, paroxétine), une rééducation nutritionnelle et diététique.

Tsunami

IX. TROUBLES DU SOMMEIL

Très communs dans la population générale (10 à 20 %) et presque constants chez les consultants d'un médecin. On distingue les insomnies, les hypersomnies et les parasomnies.

Qu'est-ce que bien dormir ?

Le meilleur critère est la satisfaction éprouvée au réveil laissant l'individu dispos, tant physiquement que psychiquement. La durée du sommeil est individuelle : on oppose les courts dormeurs (3 à 5 heures) aux longs dormeurs (7 à 9 heures). La qualité du sommeil compte plus que sa durée.

Le sommeil correspond à une baisse ou une suppression de la vigilance. Une nuit complète comporte quatre à cinq cycles, d'une durée de 90 minutes, séparés par une courte phase d'éveil. Chaque cycle est composé de deux types de sommeil :

1. Le *sommeil lent*, marqué par la production d'ondes lentes à l'électro-encéphalogramme (EEG), comprend quatre stades, du plus léger, au moment de l'endormissement, au plus profond (stade 3). Pendant le sommeil lent, le tonus musculaire est conservé. En cas de réveil, on n'obtient de récit du rêve que dans 10 % des cas. Le sommeil réparateur est surtout constitué par les stades 3 et 4. Il représente l'essentiel de la durée du sommeil des courts dormeurs et 4/5^e chez les autres.

2. Le *sommeil paradoxal* est ainsi appelé parce qu'il associe la profondeur de la perte de vigilance à un tracé EEG qui évoquerait plutôt l'éveil. L'hypotonie musculaire est totale (à l'exception des muscles oculaires) et un réveil en sommeil paradoxal permet d'obtenir, dans la majorité des cas, un récit de rêve. La durée du sommeil paradoxal diminue de la naissance (50 % de la durée totale) à la maturité (20 %) et moins chez l'agé.

Le sommeil est indispensable à la restauration physiologique (synthèse protéique, croissance de l'enfant) et au maintien de l'activité physique (qualité de la vigilance, mémoire, apprentissage). Il exerce aussi, au cours du rêve, une fonction de régulation affective.

Origine des troubles du sommeil

1. *Erreurs d'hygiène* : anarchie dans les horaires de l'endormissement (volontairement, du fait du travail), abus d'alcool, de caféine (café, thé, cola, chocolats), d'autres excitants (amphétamine, anorexigènes), atmosphère bruyante ou trop lumineuse, mauvaise literie, insuffisance d'humidification de l'air, jeux vidéos.

2. *Maladies physiques* : douleurs, troubles cardio-respiratoires, atteintes neurologiques diverses de l'encéphale.

3. *Affection psychiatrique* : dépressions et états d'excitation maniaque, confusions (surtout au cours des démences du sujet âgé, ou iatrogènes), délires, états anxieux.

INSOMNIES

Diagnostic

1. Il faut distinguer l'insomnie globale (réduction de la durée, absence de stade 3-4, sommeil paradoxal émiété, multiplication des réveils, fatigue du réveil) et les insomnies partielles par retard à l'endormissement (plus d'une heure), surtout liées à l'anxiété, ou par réveil précoce, entraînant une somnolence diurne.

2. Certaines insomnies sont tranquilles. D'autres sont pénibles, marquées par l'anxiété, le pessimisme, la rumination triste. Les premières sont souvent en rapport avec un déficit sérotoninergique (dépression, vieillissement), les secondes répondront plutôt à une hyperactivité dopaminergique et noradrénergique.

3. Rechercher une cause (affection mentale, travail posté, changement de fuseaux horaires, syndrome d'apnée du sommeil, prise de médicaments tels que corticoïdes, hormones thyroïdiennes, stimulants...), éliminer les erreurs d'hygiène (voir Origine des troubles du sommeil, ci-dessus).

Traitement

1. Les benzodiazépines sont employées sous deux formes :

a) à visée anxiolytique, données au repas du soir ou au coucher, à faible dose, pour préparer l'endormissement chez les anxieux (par exemple, bromazépam, prazépam, voir tableau 24, p. 70) ;

a) à visée hypnotique (voir tableau 54, p. 193). Il faut éviter les doses fortes, les prescriptions de longue durée (prescription de 4 semaines), et ménager des fenêtres thérapeutiques. Prévenir le patient en cas d'arrêt de la possibilité d'une exacerbation de l'insomnie (rebond) qui peut durer quelques jours.

2. D'autres hypnotiques proches des benzodiazépines et à demi-vie courte, bien tolérés, induisant peu d'effets secondaires sont également disponibles : zopiclone, zolpidem.

3. On utilise également les neuroleptiques : alimémazine, cyamémazine. Les doses doivent être faibles. Ils sont utiles dans l'insomnie des affections mentales sévères (psychoses, dépressions mélancoliques).

4. Les antidépresseurs (amitriptyline, miansérine) peuvent être efficaces en dehors même de l'insomnie des déprimés en prise unique, au coucher. Ils sont particulièrement recommandés en cas de dépression associée.

5. La relaxation, l'exercice physique et un équilibre diététique sont d'utiles adjuvants.

6. La mélatonine (2 à 6 mg/j) est préconisée en particulier dans les troubles du sommeil liés au rythme circadien (travail posté, changement de fuseaux horaires), dans les troubles du sommeil de l'enfant autiste ou ayant une déficience mentale et chez la personne âgée.

HYPERSOMNIES

Diagnostic

Certaines causes sont d'identification facile :

1. L'hypersomnie menstruelle, ou due à un abus ou à un surdosage en hypnotique ou tranquillisant.

2. Une affection neurologique, métabolique ou infectieuse.

3. Exceptionnellement, il s'agit d'une narcolepsie-cataplexie ou syndrome de Gélineau (voir p. 1179).

PARASOMNIES

Ce sont des phénomènes survenant pendant le sommeil, en général à un stade précis.

Somnambulisme

Il est en relation avec le stade 4 du sommeil lent. Il se présente parfois sous forme familiale. Les accidents parfois sont fréquents.

Terreurs nocturnes

Elles surviennent lors du stade 4 du sommeil et comportent une sensation physique d'étouffement. Traitement : tranquillisants, surtout psychothérapie.

Cauchemars

Ils surviennent lors du sommeil paradoxal. Ils sont souvent en rapport avec une intoxication (alcool) ou un sevrage de psychotropes.

Énurésie

Elle s'observe surtout chez l'enfant, en début de nuit. L'éducation, de faibles doses d'imipramine sont en général utiles.

Syndrome des apnées du sommeil

Voir Syndrome des apnées du sommeil, p. 528.

Tsunami

X. TROUBLES MENTAUX INDUITS PAR LES MÉDICAMENTS

La posologie élevée ou la susceptibilité particulière de certains patients (âge, atteinte hépatique ou rénale, antécédents psychiatriques) rendent compte de l'apparition de troubles mentaux plus ou moins sévères.

TROUBLES MENTAUX IATROGÈNES

I. TROUBLES

1. Des troubles parfois mineurs, tels qu'une somnolence diurne, une dysmnésie, des sensations de vertige, de tête vide, peuvent survenir au début d'un traitement antihistaminique, anticonvulsivant, antirhumatismal, antihypertenseur ou anxiolytique. Ils s'améliorent avec une posologie adaptée, mais invitent à la prudence en début de traitement (conduite automobile, travaux sur machines).

2. La réaction psychologique du patient peut être négative vis-à-vis de la prise d'un médicament ou du thérapeute et se traduire par des troubles du sommeil ou des céphalées, un état anxieux, sans que l'activité pharmacologique du produit puisse être mise en cause (effet nocebo).

3. Des troubles psychiatriques majeurs peuvent être observés, isolés ou associés, un même produit pouvant entraîner des troubles divers selon la personne et la posologie, ne se répétant pas forcément lors d'un éventuel traitement ultérieur. Il s'agit de troubles de la conscience, de troubles de l'humeur (excitation ou dépression), d'états délirants (dépersonnalisation, bouffées hallucinatoires ou oniroïdes).

II. MÉDICAMENTS

Corticoïdes

Ils peuvent induire une sensation d'euphorie, des troubles du sommeil, mais parfois aussi des troubles graves de l'humeur ou d'épisodes confuso-délirants. L'utilisation de nouveaux produits de synthèse, la surveillance accrue des patients soumis à des traitements de longue durée, l'adaptation de la posologie, l'association à un psychotrope ont diminué la fréquence de ces accidents.

Antihypertenseurs

Les alcaloïdes du rauwolfia (réserpine et ses dérivés) de même que la clonidine et surtout l'alpha-méthyl-dopa sont responsables d'états dépressifs sévères, qui imposent une grande prudence dans leur utilisation (surtout si le sujet a des antécédents dépressifs) et parfois l'arrêt du traitement.

Antituberculeux

À posologie réduite, l'isoniazide peut entraîner irritabilité, troubles du sommeil, sensation d'euphorie ; à doses plus élevées, peuvent survenir des crises convulsives, des états confuso-délirants ou confusomaniaques, des épisodes dépressifs.

Antirhumatismaux

Phénylbutazone et surtout indométacine peuvent entraîner des symptômes mineurs.

Antipaludéens

La méfloquine et l'association proguanil-chloroquine peuvent générer des troubles anxieux, du sommeil voire des états d'agitation et psychoses aiguës.

Antimitotiques

La vincristine, l'asparaginase et surtout l'interféron peuvent être responsables d'états dépressifs et confusionnels.

Antiparkinsoniens

Le trihexyphénidyle entraîne des effets anticholinergiques ; chez les parkinsoniens âgés ou athéroscléreux, lorsque des doses sont élevées (utilisation comme correcteurs du syndrome neuroleptique), on peut voir apparaître des accidents toxiques (agitation, délire hallucinatoire, confusion mentale avec ataxie), à tort rapportés à l'affection psychiatrique ou à l'âge. L'amantadine peut entraîner une subexcitation, voire un état confusionnel imposant l'arrêt du traitement. La L-dopa entraîne, chez 20 % des sujets traités, des bouffées anxieuses, une agitation, des troubles confuso-délinquants, l'extériorisation d'un état dépressif ; contre-indiquée chez les schizophrènes, une grande prudence est nécessaire en cas d'antécédents psychiatriques ou chez des malades détériorés.

Hypoglycémifiants

La survenue de céphalées, de sensations vertigineuses, de manifestations dysphoriques doit faire doser la glycémie.

Contraceptifs oraux

Ceux contenant des doses importantes de progestatifs et de faibles doses d'œstrogènes, sont rendus responsables d'irritabilité, d'états dépressifs.

Médicaments psychotropes

1. Antidépresseurs tricycliques : la prudence est de mise surtout chez les sujets âgés, athéroscléreux, insuffisants rénaux car un état confusionnel peut survenir, favorisé par l'association aux tranquillisants, chez les patients aux antécédents maniaco-dépressifs, le virage maniaque de l'humeur pouvant être très brutal.

2. Neuroleptiques (par exemple, halopéridol) : ils semblent jouer un rôle dans la survenue d'états dépressifs, dont la genèse est cependant plus complexe, chez des délirants chroniques.

3. Dipropylacétamide : elle potentialise l'action des psychotropes, augmente leurs effets secondaires. La posologie doit donc être lentement progressive, surtout chez les sujets âgés : risque de troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'à la confusion mentale.

4. Anti-épileptiques : les hydantoïnes peuvent être responsables, en cas de surdosage, d'une obnubilation, voire d'un état confusionnel avec nystagmus et ataxie d'allure cérébelleuse ; on a pu observer avec l'éthosuximide, en début de traitement et parallèlement à la suppression des absences et des signes à l'électroencéphalogramme, un état confusionnel, délirant ou dépressif.

Tsunami

Intoxications

par F. Baud et R. Garnier

PREMIÈRES MESURES

Toute intoxication peut s'inscrire dans l'un des trois cadres suivants :

1. Le patient aurait été exposé ou aurait ingéré un(des) principe(s) actif(s) défini(s) et l'examen clinique est initialement normal. Les problèmes sont :

- a) d'identifier les risques potentiels grâce à l'aide du centre antipoison ;
- b) de pratiquer une décontamination adaptée ;
- c) de définir la nécessité d'une observation médicale et dans certains cas de traitement spécifique.

2. Le patient a été exposé ou aurait ingéré un(des) principe(s) actif(s) défini(s) et est symptomatique. Les problèmes sont :

a) de stabiliser le patient en cas de défaillance d'organe, le centre 15 et les SAMU sont les interlocuteurs privilégiés ;

b) une fois le patient stabilisé, d'identifier les substances toxiques en cause et de s'assurer que le tableau est compatible avec les toxiques suspectés par l'identification du toxidrome ;

c) d'adapter le traitement spécifique.

3. Le patient est symptomatique, une intoxication est suspectée, sans orientation étiologique. Dans ce cas, la prise en charge est identique au deuxième cas, mais l'orientation du patient vers un service spécialisé de même que le rôle du laboratoire de toxicologie deviennent particulièrement importants.

Diagnostic

Les toxidromes désignent l'ensemble des manifestations cliniques et paracliniques induites par l'exposition à une classe de principes actifs quelles que soient leurs origines, médicaments, produits industriels, domestiques ou phytosanitaires, fruits, plantes, champignons. Leur reconnaissance au sein de toutes les manifestations présentées par un sujet intoxiqué est la première étape du diagnostic toxicologique.

Pronostic

Il dépend de nature du toxique, de sa dose, du délai de découverte, de la présence de complications, de l'admission dans un service spécialisé et de la présence de comorbidités. Il existe différents modes d'évaluation de la gravité des intoxications : par des échelles non spécifiques de gravité utilisées en réanimation comme le score APACHE ou l'indice de gravité simplifié (IGS version II). Un score généraliste mais spécifique des intoxications, le *poison severity score* (PSS) a été développé par l'Organisation mondiale de la santé. Il est utilisé internationalement. Il ne peut cependant être réalisé qu'à la sortie du patient. Le but du PSS est de pouvoir comparer la gravité des intoxications d'un centre à un autre. Pour un petit nombre d'intoxications médicamenteuses (paracétamol, valproate, digoxine, théophylline, colchicine), des scores spécifiques, robustes et puissants, permettent de prédire précocement le décès du patient.

Traitement

1. Le lavage gastrique n'est plus la méthode de référence de décontamination digestive. C'est le charbon activé. En pratique courante, le lavage gastrique ne reconnaît plus qu'une indication : l'intoxication par le lithium.

2. Le traitement des défaillances vitales induites par les toxiques repose sur le traitement symptomatique de ces défaillances en réanimation. Cependant, l'avènement de nouveaux antidotes avec des protocoles d'administration validés en font des médicaments de première ligne qui diminuent voire suppriment les besoins en traitement symptomatique.

Pour obtenir, si besoin est, les renseignements nécessaires au traitement, s'adresser pour information au Centre anti-poisons le plus proche (voir tableau 190).

Tableau 190. — Centres antipoison français.

	ADRESSE	TÉLÉPHONE	TÉLÉCOPIE
Angers	CHRU 4, rue Larrey 49033 Angers cedex 01 centre-antipoison@chu-angers.fr	02 41 48 21 21	02 41 35 55 07
Bordeaux	Hôpital Pellegrin-Tripode Place Amélie Raba-Léon 33076 Bordeaux cedex centre-antipoison@chu-bordeaux.fr	05 56 96 40 80	05 56 79 60 96
Lille	CHR 5, avenue Oscar Lambret 59037 Lille cedex cap@chru-lille.fr	08 25 81 28 22	03 20 44 56 28
Lyon	Hôpital Édouard Herriot 162, avenue Lacassagne 69424 Lyon cedex 03 centre.antipoison@chu-lyon.fr	04 72 11 69 11	04 72 11 69 85
Marseille	Hôpital Salvator 249, boulevard Sainte-Marguerite 13274 Marseille cedex 09 cap-mrs@mail.ap-hm.fr	04 91 75 25 25	04 91 74 41 68
Nancy	Hôpital Central 29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 54035 Nancy cedex cap@chu-nancy.fr	03 83 32 36 36	03 83 85 26 15
Paris	Hôpital Fernand Widal 200, rue du Faubourg Saint-Denis 75475 Paris cedex 10 cap.paris@lrh.aphp.fr	01 40 05 48 48	01 40 05 41 93
Rennes	Hôpital Pontchaillou 2, rue Henri Le Guilloux 35043 Rennes cedex 09 centre-antipoison@chu-rennes.fr	02 99 59 22 22	02 99 28 42 30
Strasbourg	Hôpitaux Universitaires 1, place de l'Hôpital 67091 Strasbourg cedex	03 88 37 37 37	03 88 11 54 75
Toulouse	Hôpital Purpan Place du Dr Baylac 31059 Toulouse cedex	05 61 77 74 47	05 61 77 25 72

I. INTOXICATIONS MÉDICAMENTEUSES

Tableau 191. — Intoxications médicamenteuses.

TOXIQUE	UTILISATION	DOSE TOXIQUE	SIGNES CLINIQUES	TRAITEMENT
Acide acétylsalicylique : voir Intoxication par les salicylés, p. 1284				
Acide gamma-aminobutyrique : voir Intoxication par l'acide gamma-aminobutyrique, p. 1278				
Amitriptyline : voir Intoxication par les antidépresseurs polycycliques, p. 1279				
Amphétamines : voir Intoxication par les amphétamines, p. 1278				
Anesthésiques locaux	Anesthésies locales et loco-régionales	Effets toxiques dose-dépendants Accident anaphylactique avec la benzocaïne	Toxidrome stabilisant de membrane : convulsions, troubles du rythme ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire, collapsus cardiovasculaire mixte, cardiogénique et vasoplégique	Symptomatique dirigé vers le traitement de convulsions et d'un état de choc Spécifiques : sels molaire de bicarbonate de sodium. Si accident per-anesthésique : émulsion lipidique Indication possible, mais rare, d'assistance circulatoire périphérique Traitement d'un choc anaphylactique
Anticoagulants : Coumariniques	Traitement anticoagulant	Variable	Chute isolée des facteurs vitamine K-dépendant (II, VII, IX et X) < 50 % ; hémorragies, purpura	Vitamine K ; plasma frais, fraction PPSB
Dérivés de l'indanédione	Traitement anticoagulant	Variable Accidents immuno-allergiques		Traitement des manifestations allergiques
Héparine	Traitement anticoagulant			

Tableau 191. — Intoxications médicamenteuses. (suite)

TOXIQUE	UTILISATION	DOSE TOXIQUE	SIGNES CLINIQUES	TRAITEMENT
Antihistaminiques	Affections allergiques	Dose-dépendante	Troubles neuropsychiatriques Risque de convulsions chez l'enfant Troubles cardiovasculaires graves ; arythmie ventriculaires et état de choc Toxidrome anticholinergique	Symptomatique, associé à une décontamination digestive précoce en respectant ses contre- indications
Atropine : voir Belladone ci-dessous				
Baclofène	Spasticité musculaire	Dose toxique > 100 mg	Somnolence, coma avec toxidrome de myorelaxation. Agitation, myoclonies, convulsions lors du réveil	Traitement symptomatique associé à une décontamination digestive en respectant ses contre-indications
Barbituriques	Comitialité Addiction		Toxidrome de myorelaxation : coma calme hypotonique aréflexique, hypothermique	Ventilation assistée, décontamination digestive en respectant ses contre- indications, alcalinisation
Belladone	Parasympatholytique, antispasmodique	À partir de 10 mg	Toxidrome anticholinergique : bouffées déliantes, agitation, soif, sécheresse des muqueuses. Mydriase aréactive ; aspect vulgaire de la face qui est sèche ; tachycardie ; rétention d'urine	Symptomatique, associé à une décontamination digestive précoce en respectant ses contre- indications Ésérine si tachycardie mal tolérée
Benzodiazépines : voir Intoxication par les tranquillisants, p. 1286				
Bétabloquants	Hypertension artérielle, angor, insuffisance cardiaque, anxiété	5 fois la dose thérapeutique	Bradycardie. Bloc auriculo-ventriculaire. Collapsus Toxidrome stabilisant de membrane (propranolol, acébutolol) Torsades de pointes sur bradycardie et QT long (sotalol)	Symptomatique, associé à une décontamination digestive précoce en respectant ses contre- indications Adrénaline. Isoprénaline. Glucagon Indication possible, mais rare, d'assistance circulatoire périphérique

Tableau 191. — Intoxications médicamenteuses. (suite)

TOXIQUE	UTILISATION	DOSE TOXIQUE	SIGNES CLINIQUES	TRAITEMENT
Botulique (toxine type A)	Myorelaxant périphérique	> 100 unités	Hypotonie, ptôse oculaire, dysphagie	Sérum antibotulique
Bromures	Sédatifs	À partir de 6 g	Excitation psychomotrice. Troubles digestifs, puis coma et dépression respiratoire	Symptomatique, associé à une décontamination digestive précoce en respectant ses contre-indications Perfusion de chlorure de sodium ; épuración extrarénale dans les intoxications massives
Butyrophénones	Neuroleptiques	3 fois la dose thérapeutique	Protrusion de la langue, spasmes de torsion, mutisme akinétique, hypersalivation, sueurs profuses, syndromes extrapyramidaux Coma si intoxication massive	Symptomatique, associé à une décontamination digestive précoce en respectant ses contre-indications Signes extrapyramidaux : étybenzotropine, trihexiphénilyle
Carbamates : voir Intoxication par les tranquillisants, p. 1286				
Carbamazépine	Anti-épileptique, thymorégulateur, antalgique		Trouble de conscience avec toxidrome anticholinergique et, dans les formes graves, effet stabilisant de membrane	Traitement symptomatique associé à une décontamination digestive en respectant ses contre-indications. Indication possible, mais rare d'assistance circulatoire périphérique
Chloral	Somnifère	10 g	Coma, hyperexcitabilité myocardique Radio-opaque si forte dose ingérée	Symptomatique Propranolol en cas d'hyperexcitabilité myocardique
Chloroquine : voir Intoxication par la chloroquine, p. 1280				
Chlorpromazine : voir Neuroleptiques ci-dessous				

Tableau 191. — Intoxications médicamenteuses. (suite)

TOXIQUE	UTILISATION	DOSE TOXIQUE	SIGNES CLINIQUES	TRAITEMENT
Cocaïne	Anesthésie oculaire Toxicomanie (excitants)	Variable selon la forme d'administration	À dose récréative : toxidrome adrénergique alpha- et bêta-mimétique À dose toxique : toxidrome stabilisant de membrane	Toxidrome adrénergique : benzodiazépines si agitation ; labétalol ou inhibiteurs calciques si manifestations cardiovasculaires sévères Traitement du toxidrome stabilisant de membrane
Colchicine : voir Intoxication par la colchicine, p. 1280				
Digitaliques : voir Intoxication par les digitaliques, p. 1281				
Disopyramide : anti-arythmique (Voir Quinine ci-dessous)				
Diurétiques : voir Accidents liés à l'utilisation des diurétiques, p. 1281				
Ecstasy (3,4-méthylène- dioxyméthamphétamine)	Produit récréatif, inhibiteur du recaptage des catécholamines et de la dopamine	La toxicité ne dépend pas de la dose	Déshydratation marquée (perte des sensations de fatigue et activité motrice ++), syndrome sérotoninergique pouvant être la cause d'une hyperthermie maligne	Réhydratation par voie veineuse, sédation par benzodiazépines, refroidissement Si la température reste > 39 °C : dantrolène ou cyproheptadine (antidotes)
Ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotoxine)	Ocytocique, sympathomimétique, émétisant, antimigraineux	2 à 3 fois la dose thérapeutique Interaction médicamenteuse	Toxidrome adrénergique alphamimétique : excitation, fièvre, vomissements. Pousée hypertensive. Vasoconstriction artériolaire avec risque de gangrène des extrémités	Diazépam, Rivotril. Vasodilatateurs Dérivés nitrés. Nifédipine
Ibuprofène : voir Intoxication par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, p. 1279				

Tableau 191. — Intoxications médicamenteuses. (suite)

TOXIQUE	UTILISATION	DOSE TOXIQUE	SIGNES CLINIQUES	TRAITEMENT
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (bénazépril, captopril, énalapril, lisinopril, ramipril...)	Insuffisance cardiaque, hypertension artérielle	Toxicité indépendante de la dose Toxicité dose-dépendante	À dose thérapeutique : insuffisance rénale aiguë, hyperkaliémie À forte dose : hypotension par vasoplégie avec tachycardie réflexe	Remplissage vasculaire, amines alphamimétiques
Inhibiteurs de la monoamine oxydase	Antidépresseurs, empêchent la dégradation des amines pressives	Peu toxiques à eux seuls Nombreuses interactions médicamenteuses	Hypertension, hyperthermie, syndrome sérotoninergique	Traitement symptomatique. Jamais d'aminés pressives Dantrolène (Dantrium) : 1 mg/kg ; glaçage
Inhibiteurs calciques	Antihypertenseurs. Anti-angineux. Anti-arythmiques	10 fois la dose thérapeutique	Hypotension, bradycardie, bloc sino-auriculaire et auriculoventriculaire État de choc mixte, cardiogénique et vasoplégique ou purement vasoplégique (nifédipine)	Atropine, adrénaline, glucagon, gluconate de calcium, insuline euglycémique Indication possible, mais rare, d'assistance circulatoire périphérique
Insuline et hypoglycémifiants oraux	Diabète	Insuline : 100 UI Hypoglycémifiants oraux : variable	Sueurs, faim. Convulsions, coma hypertonique avec Babinski, lésions cérébrales parfois définitives. Possibilité d'acidose lactique mortelle (voir Metformine ci-dessous)	Soluté glucosé à 30 %. Glucagon
Iode et dérivés iodés	Antiseptiques, produits de contraste radiologique	Teinture d'iode : à partir de 15 g Produits de contraste : dose individuelle	Absorption d'iode : gastro-entérite hémorragique, parfois hémolyse Produits de contraste : collapsus allergique, œdème de la face et/ou de la glotte	Chirurgie si perforation ; sinon pansements digestifs Prémédication avant l'examen radiologique Voir Choc anaphylactique, p. 1287

Tableau 191. — Intoxications médicamenteuses. (suite)

TOXIQUE	UTILISATION	DOSE TOXIQUE	SIGNES CLINIQUES	TRAITEMENT
Isoniazide	Antituberculeux	Au-dessus de 10 mg/kg/j	Bouffées délirantes, acidose métabolique, coma convulsif	Symptomatique, associé à une décontamination digestive précoce en respectant ses contre-indications Anticonvulsivants ; antidote : vitamine B ₆ IV (voir p. 366)
Kétamine : voir Intoxication par la kétamine, p. 1282				
Lamotrigine	Anti-épileptique	Toxicité dépendante de la dose	À fortes doses : sédation, ataxie, diplopie, nystagmus, hypertonie, nausées et vomissements Exceptionnellement toxidrome stabilisant de membrane	Traitement est symptomatique associé à une décontamination digestive en respectant ses contre-indications
Lithium	Psychose maniacodépressive	Au-dessus de 1 mmol/l (plasma)	Troubles digestifs. Tremblements, myoclonies, troubles de la parole et de l'écriture. Encéphalopathie agitée avec syncinésies et convulsions. Diabète insipide néphrogénique	Symptomatique, associé à une décontamination digestive uniquement par lavage gastrique en respectant ses contre-indications Réhydratation par sérum salé isotonique, Épuration extrarénale, peu efficace en surdosage chronique
Méprobamate : voir Intoxication par les tranquillisants, p. 1286				
Metformine	Antidiabétique oral	Toxicité indépendante et dépendante de la dose	Acidose lactique de type 2 dont la survenue est favorisée par une insuffisance rénale	Alcalinisation plasmatique, épuration extra-rénale d'autant qu'existe une insuffisance rénale sévère
Méthémoglobinisants : voir Intoxication par les méthémoglobinisants, p. 1282				
Morphine : voir Intoxication par les opioïdes, p. 1283				

Tableau 191. — Intoxications médicamenteuses. (suite)

TOXIQUE	UTILISATION	DOSE TOXIQUE	SIGNES CLINIQUES	TRAITEMENT
Neuroleptiques (phénothiazines, butyrophénones) (voir p. 255)	Psychoses, états délirants	2 à 3 fois la dose : voir Syndrome malin des neuroleptiques, p. 1283	Surtout avec les phénothiazines : syndrome extrapyramidal, spasmes péri-buccaux ; gêne à l'élocution ; protrusion linguale Toxidrome anticholinergique avec les phénothiazines antihistaminiques Toxidrome stabilisant de membrane avec la thioridazine	Diparcol IM, Parsidol Ponalide IM ou IV
Neuroleptiques atypiques : voir Intoxication par les neuroleptiques atypiques, p. 1284				
Opioides : voir Intoxication par les opioïdes, p. 1283				
Nitrés (dérivés)	Vasodilatateur coronarien Utilisation récréative	Respiratoire : dose toxique 0,40 à 0,50 g Orale : variable	Méthémoglobinémie. Collapsus.	Voir celui de l'intoxication par l'aniline, tableau 193, p. 1291 (produits industriels)
Nivaquine : voir Intoxication par la chloroquine, p. 1280				
Paracétamol	Antipyrétique	> 150 mg/kg (adultes) ou moins si alcoolisme chronique ou jeûne prolongé	Hépatite cytolitique, néphrite interstitielle aiguë	Acétylcystéine (voir p. 5)
Phénytoïne	Anti-épileptique, anti-arythmique	Toxicité dose-dépendante Effets secondaires indépendants de la dose et sévères	Selon la dose : nausées, vomissements, nystagmus, somnolence, convulsions Cardiotoxicité rare (voie veineuse)	Traitement symptomatique et décontamination digestive en respectant ses contre-indications
Quinidine : voir Quinine ci-dessous				

Tableau 191. — Intoxications médicamenteuses. (suite)

TOXIQUE	UTILISATION	DOSE TOXIQUE	SIGNES CLINIQUES	TRAITEMENT
Quinine	Antipaludéen	5 fois la dose thérapeutique	Troubles sensoriels : surdité, amblyopie ; ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire et intraventriculaire Toxidrome stabilisant de membrane	Symptomatique associé à une décontamination digestive en respectant ses contre-indications. Vasodilatateurs si troubles sensoriels. Traitement du toxidrome stabilisant de membrane
Sild�nafl	Stimulation de l'érection pénienne	> 100 mg	Hypotension (surtout chez sujets sous dérivés nitrés) ; priapisme (rare)	Symptomatique associé à une décontamination digestive en respectant ses contre-indications
Sulfamides	Anti-infectieux, diurétiques, hypoglycémiants	Variable	Méthémoglobinémie, anémie hémolytique si déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase ; exceptionnellement : aplasie médullaire ; troubles rénaux, précipitation dans les voies urinaires avec anurie excrétrice ; rarement : syndrome néphrotique, réactions de sensibilisation, éruptions, hépatite cytolitique	Alcaliniser les urines (eau Vichy) pour prévenir toute accumulation. Traitement symptomatique des différentes manifestations Resucrage en cas d'hypoglycémie. Octréotide : 50 � 100 �g SC toutes les 12 heures si hypoglycémie réfractaire au resucrage
Théophylline	Bronchodilatateur	3 g	Toxidrome adrénergique b�tamin�tique : troubles digestifs, agitation anxieuse, coma convulsif, tachycardie avec troubles du rythme cardiaque, hyperthermie chez l'enfant, hypokaliémie, acidose métabolique, hyperglycémie	Symptomatique associé à une décontamination digestive en respectant ses contre-indications B�taloquants chez le non-asthmatique

Tableau 191. — Intoxications médicamenteuses. (suite)

TOXIQUE	UTILISATION	DOSE TOXIQUE	SIGNES CLINIQUES	TRAITEMENT
Valproate et ses dérivés	Anti-épileptique et thymorégulateur	Toxicité concentration dépendante	Troubles digestifs, confusion encéphalopathie hépatique avec cédème cérébral, thrombopénie, chute du taux de prothrombine, hyponatrémie, acidose lactique. Collapsus cardiovasculaire	Traitement symptomatique associé à une décontamination digestive en respectant ses contre-indications Si valproatémie > 800 mg/l et/ou signe de gravité : L-carnitine à 100 mg/kg/j pendant 3 jours
Vitamine B1 (thiamine)	—	Éviter la voie veineuse	Choc anaphylactique	Voir Choc anaphylactique, p. 1287
Yohimbine	Sympathicolytique	0,02 g/24 h	Excitation, convulsions ; diarrhée, hypersalivation ; hypersécrétion bronchique	Sédatifs, atropine

INTOXICATION PAR L'ACIDE GAMMA-AMINO BUTYRIQUE

Syn : GHB. Produit récréatif. Les effets sont potentialisés par les autres déprimeurs du système nerveux central : l'alcool, les benzodiazépines, les opioïdes, les neuroleptiques.

Diagnostic

Les manifestations d'intoxication sont dose-dépendantes :

1. À des doses de 10 mg/kg, apparaissent une hypothermie et une anémie.

2. Les doses de 10-30 mg/kg engendrent : nausées, diarrhées, confusion, vertiges, tremblements, signes extrapyramidaux, agitation et euphorie ; une somnolence et le sommeil surviennent entre 20 et 30 mg/kg.

3. Entre 30-70 mg/kg, on observe un coma avec bradypnée, bradycardie, vomissements, myoclonies et dépression cardio-respiratoire.

La durée d'effet est brève avec un réveil franc et complet environ 2 heures après l'ingestion.

Explorations

En raison de la demi-vie extrêmement brève du GHB, son dosage ou sa détection dans le sang n'est positive que pendant une courte période de temps. Les urines sont plus longtemps positives.

Traitement

Symptomatique associé à une décontamination digestive en respectant ses contre-indications.

INTOXICATION PAR LES AMPHÉTAMINES

Anorexigènes, psychostimulants. Utilisées dans les raves parties. Dose létale à partir de 1 g chez l'adulte.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'état d'excitation avec tremblements, logorrhée, angoisse, insomnie, anorexie, l'hyperthermie, la déshydratation, rhabdomyolyse.

2. Les effets sympathomimétiques rarement évidents.

Explorations

Détection dans les urines : excrétion importante 2 à 4 heures après absorption (chromatographie en phase gazeuse).

Principales complications

Confusion mentale, agressivité, hallucinations surtout auditives. Tachycardie, hypertension paroxystique chez les sujets sous inhibiteurs de la monoamine-oxydase, accidents coronariens. Toxicomanie.

Traitement

Benzodiazépines à demi-vie longue ; surveillance cardiaque et tensionnelle ; réhydratation.

INTOXICATION PAR LES ANTIDÉPRESSEURS POLYCYCLIQUES

Suite à l'ingestion de clomipramine, amitriptyline, dosulépine, maprotiline, etc. (voir tableau 11, p. 48). Dangereux à partir de l'absorption de 1,5 g.

Diagnostic

Basé sur :

1. Les circonstances : notion de suicide, d'un traitement pour l'énurésie chez l'enfant et la découverte du toxique.
2. Le coma, peu profond, parfois convulsif, avec signes d'irritation pyramidale.
3. Le toxidrome anticholinergique : confusion, hallucinations, agitation, mydriase, tachycardie sinusale, bouche sèche, rétention d'urine.
4. Le toxidrome stabilisant de membrane : modifications hémodynamiques (hypotension, voire collapsus cardiovasculaire de mécanisme mixte : vasoplégique et cardiogénique).

Explorations

1. Électrocardiogramme : allongement du QT, du PR et de la durée des QRS.
2. Il n'existe pas de relation entre les concentrations plasmatiques des antidépresseurs polycycliques et la survenue de troubles cardiaques graves.

Principales complications

1. Non spécifiques : celles du coma, de l'encéphalopathie anticholinergique.
2. Arrêt respiratoire ; collapsus cardiogénique ; arrêt cardiaque.

Traitement

Symptomatique associé à une décontamination digestive en respectant ses contre-indications.

1. Surveillance permanente par moniteur cardiaque. En cas de troubles de la conduction cardiaque avec retentissement hémodynamique : bicarbonate de sodium en solution molaire en perfusion, associé à du KCl (1,50 g/500 ml) et à un médicament inotrope positif, type dobutamine.
2. Assistance circulatoire périphérique en cas de toxidrome stabilisant de membrane sévère avec choc cardiogénique réfractaire au traitement médical optimisé.

INTOXICATION PAR LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

L'ibuprofène et l'acide méfénamique sont très fréquemment impliqués au cours des intoxications aiguës.

Diagnostic

1. Ces intoxications se résument le plus souvent à des troubles digestifs modérés à type de douleur abdominale. Selon les propriétés d'inhibiteur des cyclo-oxygénases, des vomissements et une diarrhée peuvent survenir. Des convulsions sont observées dans 10 à 20 % des intoxications, notamment avec l'acide méfénamique. D'autres symp-

tômes sont possibles, notamment somnolence, léthargie, ataxie, nystagmus, vision floue et tachycardie.

2. Des manifestations sévères à type d'insuffisance rénale, de coma, d'état de mal convulsif, d'acidose, d'apnée et de bradycardie sont rares. Des décès ont été imputés à l'ibuprofène, mais pas à l'acide méfénamique.

Traitement

Symptomatique associé à une décontamination digestive en respectant ses contre-indications.

INTOXICATION PAR LA CHLOROQUINE

Mortalité : 15 %. Toxique à partir de 2 g, grave à partir de 3 g. Apparition extrêmement brutale et précoce (dans les 3 heures après l'ingestion) de troubles cardiaques graves.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'intensité des troubles digestifs et de l'hypokaliémie.
2. Les signes neurosensoriels : vision floue, scotome, diplopie.
3. Le toxidrome stabilisant de membrane.

Gravité

Trois paramètres permettent l'évaluation en urgence de la gravité de l'intoxication : la dose supposée ingérée de chloroquine (égale ou supérieure à 4 g), la baisse de la pression artérielle systolique (inférieure ou égale à 100 mmHg) et l'élargissement des complexes QRS (égal ou supérieur à 0,10 s).

Traitement

1. Dans les cas sévères, doit débuter le plus précocement possible, à la phase pré-hospitalière. Il nécessite donc un transport médicalisé.

2. Le protocole thérapeutique associe :

- a) adrénaline 1 mg/h par voie veineuse continue ;
- b) intubation et ventilation assistée après intubation en séquence rapide ;
- c) diazépam 2 mg/kg IV en 30 minutes, suivi de 2 à 4 mg/kg/24 h à l'aide d'un pousse-seringue électrique ;
- d) bicarbonate de sodium molaire en perfusion pour traiter l'élargissement des complexes QRS supérieur ou égal à 0,16 s.

3. Dans les formes graves, réfractaires au traitement médical bien conduit, l'assistance circulatoire périphérique améliore le pronostic vital.

INTOXICATION PAR LA COLCHICINE

Grave entre 0,5 à 0,9 mg/kg, mortelle au-dessus de 0,9 mg/kg.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'intensité des signes digestifs : vomissements profus, diarrhée.
2. La coagulation intravasculaire initiale. Péjorative si taux de prothrombine inférieur à 20 %.
3. La survenue plus tardive d'une thrombopénie, puis d'une granulopénie.

Principales complications

Choc hypovolémique. Détresse respiratoire. Choc cardiogénique précoce dans les intoxications massives. Aplasie médullaire. Alopécie à la phase de convalescence.

Traitement

1. Symptomatique associé à une décontamination digestive en respectant ses contre-indications. Facteur de croissance hématopoïétique en cas d'aplasie, traitement des complications infectieuses et hémorragiques d'une aplasie médullaire de courte durée associée à une coagulopathie de consommation sévère dans les formes graves.

2. Traitement d'un choc cardiogénique non ischémique.

3. Des anticorps anti-colchicine sont actuellement en cours d'évaluation.

INTOXICATION PAR LES DIGITALIQUES

Mortalité : 6 à 20 %. Actuellement, neuf surdosages digitaliques sont recensés pour une intoxication aiguë par la digoxine.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'apparition de troubles digestifs : nausées, vomissements.

2. Des troubles neurosensoriels (asthénie intense, obnubilation, dyschromatopsie).

3. Une modification de l'électrocardiogramme : tachysystolie auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, bigéminisme, tachycardie ventriculaire.

Explorations

1. Lors d'une intoxication aiguë : hyperkaliémie (pronostic péjoratif), éventuellement masquée par la déplétion potassique due aux diurétiques.

2. Lors d'un surdosage : altération récente de la fonction rénale, existence d'une hypokaliémie, d'une hypomagnésémie.

Principales complications

Blocs auriculo-ventriculaire de haut degré, tachycardie ou fibrillation ventriculaire.

Traitement

1. Hospitaliser en unité de réanimation. Moniteur cardiaque en permanence : des troubles du rythme sont en général associés dans les intoxications graves. Corriger toute hypokaliémie associée. Atropine en cas de bradycardie.

2. Depuis l'avènement des anticorps spécifiques, il n'y a plus d'indication à l'entraînement électrosystolique par voie endocavitaire.

3. Les anticorps antidigitaline (voir p. 47) sont le traitement des intoxications et surdosages présentant des signes de gravité, sans attendre l'apparition d'un trouble cardiaque menaçant immédiatement la vie.

ACCIDENTS LIÉS À L'UTILISATION DES DIURÉTIQUES

Toxicité chronique variable selon leur action :

1. *Anti-aldostérones* : déshydratation extracellulaire avec hyponatrémie et hypernatrurèse ; hyperkaliémie.

2. *Salidiurétiques* : déshydratation extracellulaire avec hyponatrémie et hypernatrémie ; hypokaliémie et alcalose métabolique ; hyperuricémie et hypocalcémie.

3. *Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique* : acidose métabolique avec urines alcalines.

4. *Diurétiques osmotiques* (mannitol, urée) : hyperosmolarité extracellulaire ; déshydratation intracellulaire ; anurie très rare (avec le mannitol).

5. *Furosémide* : effet diurétique particulièrement intense, donc risque accru de déshydratation extracellulaire avec hypotension artérielle ; surdité transitoire ; déplétion potassique et calcique.

INTOXICATION PAR LA KÉTAMINE

Agent anesthésique. L'intoxication résulte plus d'effets adverses lors d'un usage récréatif que d'une intoxication vraie. Les effets sont cependant dose-dépendants.

Diagnostic

1. À faible dose, la kétamine provoque une euphorie, une agitation et une agressivité, une voie pâteuse, une vision floue, des fourmillements, des vertiges et une ataxie.

2. À dose modérée, la kétamine induit une agressivité, une tachycardie et une hypertension. Les patients rapportent des rêves plaisants ou déplaisants, une sensation de flottement, une hypersensibilité à la lumière, des impressions de dépersonnalisation, des synesthésies : « voir des sons, entendre des couleurs », il peut exister des stéréotypes de mots ou d'action, une confusion et des hallucinations.

Gravité

Les effets sévères sont des convulsions, une augmentation de la pression intracrânienne, un œdème pulmonaire, une dépression respiratoire, un arrêt cardio-respiratoire.

Traitement

Symptomatique, réalisé dans une ambiance calme et apaisante, associé à une décontamination digestive en respectant ses contre-indications. Les stimuli extérieurs sont réduits autant que se peut.

INTOXICATION PAR LES MÉTHÉMOGLOBINISANTS

La méthémoglobinémie résulte de l'oxydation du fer ferreux de l'hémoglobine en fer ferrique. La méthémoglobine perd la capacité de transport de l'oxygène. Voir aussi Méthémoglobinémies, p. 698.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'exposition à un agent causal : anesthésiques locaux (benzocaïne, lignocaïne et prilocaïne), antibiotiques (sulfamide-triméthoprim et dapsone), nitrites et nitrates, bleu de méthylène, métoclopramide.

2. Les symptômes qui dépendent du taux de méthémoglobinémie : aucune manifestation entre 0 et 15 % ; cyanose, fatigue, vertiges, céphalées, nausées entre 15 et 30 % ; cyanose marquée, asthénie, dyspnée, polypnée, tachycardie entre 30 et 50 % ; coma, convulsions, dépression respiratoire, arythmies, acidose métabolique entre 50 et 70 % : risque de décès à partir de 70 %.

Gravité

Troubles de conscience, fausse hyperleucocytose, les automatismes comptent les fantômes d'hématies hémolysées comme des globules blancs.

Traitement

1. Oxygénothérapie et traitement symptomatique. Décontamination digestive précoce en respectant ses contre-indications.

2. Antidote : bleu de méthylène (voir ce mot).

INTOXICATION PAR LES OPIOÏDES

Substances en cause : opium et ses dérivés (morphine, héroïne, codéine, codéthyline et pholcodine). Produits de synthèse : méthadone, buprénorphine (Temgésic, Subutex), dextropropoxyphène, tramadol, fentanyl et ses dérivés. Voir aussi p. 1247.

Diagnostic

Basé sur le toxidrome opioïde : trouble de conscience allant de la somnolence au coma, myosis, surtout, dépression respiratoire avec bradypnée allant jusqu'à l'apnée, œdème aigu du poumon (rare et de mécanisme discuté).

Explorations

Détection des opiacés dans les urines, celle-ci n'est positive que pour les dérivés de l'opium ; les opioïdes de synthèse (méthadone, buprénorphine) nécessitent une détection spécifique.

Traitement

1. Oxygénothérapie au masque ou après intubation et sous ventilation contrôlée en cas d'insuffisance respiratoire.

2. En cas de trouble de conscience ou de simple bradypnée : naloxone (0,4 mg SC à renouveler après 20 minutes, 0,04 mg chez le nouveau-né de mère toxicomane). La naloxone antagonise les opioïdes naturels et de synthèse à l'exception de la buprénorphine.

INTOXICATION PAR LES PHÉNOTHIAZINES

Voir les différentes phénothiazines aux rubriques Neuroleptiques (p. 255) et Antihistaminiques de synthèse (p. 56).

I. INTOXICATION AIGUË

Mortalité inférieure à 1 %.

Diagnostic

Le toxidrome dépend des propriétés de la phénothiazine :

1. Neuroleptiques sédatifs : coma avec toxidrome de myorelaxation.
2. Antihistaminiques : coma avec toxidrome anticholinergique.

II. INTOXICATION CHRONIQUE**Diagnostic**

1. Syndrome des neuroleptiques : syndrome extrapyramidal, spasmes péri-buccaux.

2. Syndrome malin des neuroleptiques (majeurs et incisifs) : hypertension, hyperthermie, troubles de la conscience, convulsions, rhabdomyolyse.

Traitement

Glacer, réhydrater, déconnecter. Dantrium per os ou parentéral et produit dopaminergique si suspicion de syndrome malin des neuroleptiques.

INTOXICATION PAR LES NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES

Les neuroleptiques atypiques regroupent un certain nombre de médicaments appartenant à plusieurs classes que l'on peut schématiquement classer en :

1. Benzamides substituées : métoclopramide, sulpiride, tiapride, sultopride, amisulpride.

2. Diazépines : loxapine, clozapine, olanzapine, quétiapine.

Diagnostic

Basé sur :

1. La notion de traitement antérieur de la personne ou de son entourage.
2. L'apparition d'une confusion ou un trouble de conscience avec un syndrome extrapyramidal.

3. Des modifications électrocardiographiques à type de QT long faisant courir le risque de torsade de pointes.

Gravité

Coma, convulsions, rhabdomyolyse, hyperthermie, troubles du rythme ventriculaire, collapsus cardiovasculaire.

Traitement

Symptomatique associé à une décontamination digestive précoce en respectant ses contre-indications.

INTOXICATION PAR LES SALICYLÉS

Dose dangereuse : au-dessus de 20 g chez l'adulte, à partir de 2 g chez l'enfant. Possibilité d'accidents d'intolérance graves, même à dose thérapeutique.

Diagnostic

Basé sur :

1. Chez l'adulte : des vomissements avec sueurs profuses et bourdonnements d'oreille, hyperventilation.

2. Chez l'enfant : souvent un coma (parfois convulsif) avec hyperventilation.

Explorations

1. Dosage des salicylés. Concentration dangereuse au-dessus de 250 mg/l chez l'enfant, 600 mg/l chez l'adulte.

2. Mesure des gaz du sang artériel (alcalose respiratoire parfois extrême, puis acidose métabolique ou mixte).

3. Baisse fréquente des facteurs de la coagulation.

Principales complications

Déshydratation. Acidose mixte métabolique et respiratoire. Arrêt respiratoire par épuisement.

Traitement

1. Symptomatique associé à une décontamination digestive en respectant ses contre-indications.

2. Administrer de façon répétée du charbon activé dont l'efficacité peut cependant être limitée par l'intensité des troubles digestifs. Alcalinisation iso-osmolaire avec apports potassiques.

3. Ventilation assistée si coma ou épuisement respiratoire.

4. Épuration extrarénale dans les intoxications massives ou en cas d'insuffisance rénale.

SYNDROME SÉROTONINERGIQUE

Lié à une hyperstimulation des récepteurs 5HT-2A et potentiellement aussi les 5HT-1A. Il est provoqué par une modification de posologie ou une intoxication aiguë avec un médicament inhibiteur de la recapture de la sérotonine. La circonstance de survenue la plus fréquente est une interaction méconnue entre deux médicaments interagissant au niveau de la recapture de la sérotonine, par association d'inhibiteurs sélectifs ou non de la recapture de la sérotonine : inhibiteurs de la monoamine-oxydase, antidépresseurs polycycliques, lithium, morphiniques (dextrométorphan, fentanyl, péthidine, cocaïne), un antibiotique le linéazolid. Tout médicament inhibant la recapture de la sérotonine à un degré divers peut induire un syndrome sérotoninergique. C'est dire si ce toxidrome résulte plus souvent d'un effet secondaire de médicament que d'une intoxication.

Diagnostic

Clinique, basé sur les critères de Sternbach :

1. Anamnèse précisant l'apparition des signes dans les heures qui suivent l'introduction, une modification de posologie, une association de médicaments inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, une intoxication aiguë par l'un de ces médicaments.

2. Des signes d'altération des fonctions cognitives (agitation, confusion, trouble de la conscience), neurovégétatifs (mydriase, tachycardie, polypnée), neuromusculaires (myoclonies, tremblement, ataxie, trismus, syndrome pyramidal) et une fièvre.

3. L'absence d'explication somatique autre au tableau neurologique et à la fièvre.

4. En cas d'hyperthermie maligne, la distinction entre syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique n'est pas toujours évidente.

Gravité

Rhabdomyolyse et insuffisance rénale. Défaillance multiviscérale. La mortalité du syndrome sérotoninergique est d'environ 11 %.

Traitement

1. Symptomatique, associée à une décontamination gastro-intestinale dans l'heure qui suit l'ingestion en respectant ses contre-indications.

2. Il existe un traitement spécifique de l'hyperthermie maligne induite par le syndrome sérotoninergique, la cyproheptadine, associée au refroidissement externe et aux mesures de réanimation.

SYNDROME DE SEVRAGE AUX BENZODIAZÉPINES

Syndrome pouvant être engendré par une diminution ou un arrêt de prise de benzodiazépines chez un consommateur chronique. Facteurs de risque : benzodiazépines à demi-vie courte, diminution trop rapide de posologie, consommation associée d'alcool ou de médicaments sédatifs, existence d'une dépression ou d'une anxiété importante au moment du sevrage.

Diagnostic

Basé sur l'apparition chez un sujet consommant des benzodiazépines d'une triade associant céphalées, anxiété, insomnie ou inversion du cycle nyctéméral.

Gravité

Hallucinations, confusion, convulsions, état de mal convulsif électrique se traduisant cliniquement par une absence.

Traitement

1. Préventif : arrêt très progressif sur plusieurs semaines (4 à 10), voire plusieurs mois. En cas de consommation de benzodiazépines à demi-vie courte (par exemple, l'alprazolam), substituer par des benzodiazépines à demi-vie longue (par exemple, le diazépam). Diminution par paliers de 10 à 25 % au maximum de la consommation quotidienne. En cas d'apparition de signes de sevrage : reprise de la posologie antérieure.

2. Une impossibilité de sevrage n'est pas rare (20 à 30 %). Le taux de rechute à 1 an est de l'ordre de 20 à 80 % selon les séries.

INTOXICATION PAR LES TRANQUILLISANTS

Implique différents médicaments agissant sur le canal chlore et augmentant le tonus GABA-ergique. Les tranquillisants comprennent les benzodiazépines à demi-vie courte (par exemple, alprazolam) ou longue (par exemple, diazépam), les médicaments apparentés : zopiclone, buspironne, zolpidem, le méprobamate et l'hydroxyzine.

Diagnostic

Basé sur une somnolence, allant jusqu'à un coma parfois précédé d'une phase pseudo-ébrieuse, avec toxidrome de myorelaxation : coma calme, hypotonique, hyporéflexique, sans signe de localisation.

Principales complications

1. Quel que soit le médicament : hypopnée obstructive d'autant qu'associée à d'autres tranquillisants.

2. Pour les produits à longue durée d'action, ce sont les complications communes aux états comateux : conjonctivite (par perte du réflexe cornéen), hypothermie, rhabdomyolyse de posture, pneumopathie d'inhalation, insuffisance respiratoire.

3. Pour le méprobamate : collapsus mixte vasoplégique puis cardiogénique avec complexes QRS fins à l'électrocardiogramme.

4. Pour l'hydroxyzine : toxidrome stabilisant de membrane à très forte dose.

Traitement

1. Symptomatique associé à une décontamination digestive en respectant ses contre-indications.

2. Il existe un antagoniste des benzodiazépines : le flumazénil voir p. 163.

3. Remplissage, catécholamines en cas d'intoxication par méprobamate ou hydroxyzine.

II. ACCIDENTS IMMUNO-ALLERGIQUES

CHOC ANAPHYLACTIQUE

Cet accident est imprévisible. Tout médicament peut le déclencher. Les produits les plus fréquemment en cause sont les suivants :

1. Analgésiques : acide acétylsalicylique et anesthésiques locaux.
2. Anti-infectieux : les pénicillines avec réactions croisées dans 15 % des cas avec les céphalosporines de 1^{re} génération et dans 2 % des cas avec celles de 2^e et 3^e générations.
3. Anesthésie-réanimation : les produits anesthésiques sauf l'éthomidate, les benzodiazépines, le pancuronium, les neuroleptiques et les halogénés ; les produits de remplissage vasculaire, le sang et ses dérivés à l'exception de l'albumine.
4. Désensibilisation : pollens, venins d'hyménoptères.
5. Sérothérapie chez des sujets ayant déjà subi une injection de sérum animal.
6. Vitaminothérapie B₁ par voie parentérale (choc thiaminique).
7. Produits de contraste iodés, surtout par voie parentérale.
8. Fer par voie parentérale.
9. Enzymothérapie : héparine, hyaluronidase, chymotrypsine.
10. Piqûres d'insectes : guêpes, abeilles, punaises.
11. Origine alimentaire : ingestion de moutarde, crustacés, mollusques.
12. Tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens : possibilité d'asthme grave et choc anaphylactique. Inhibiteurs de la cyclo-oxygénase : ces composés paraissent augmenter la libération de médiateurs d'anaphylaxie en bloquant la synthèse des prostaglandines.

Diagnostic

Basé sur :

1. La survenue des accidents moins de 30 minutes après absorption de l'allergène.
2. Par ordre de gravité :
 - a) Grade I : signes cutanéomuqueux généralisés (érythème, urticaire avec ou sans angioedème).
 - b) Grade II : atteinte multiviscérale modérée avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelles, hyperréactivité bronchique (toux, difficultés ventilatoires).
 - c) Grade III : atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique : collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme. Les signes peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle.
 - d) Grade IV : arrêt circulatoire et/ou respiratoire. Explorations.

Exploration

En milieu spécialisé au décours de l'accident : consultation d'allergologie.

Traitement

Curatif

1. En cas d'accident mineur : injection IV de corticoïdes ou d'un antihistaminique.
2. En cas de collapsus :
 - a) adrénaline (voir p. 12) ;
 - b) si possible, injection de 0,2 ml de la même solution au point d'inoculation de l'allergène, après pose d'un garrot ;

c) par voie IM, perfusion d'hémisuccinate d'hydrocortisone associée à une expansion plasmatique.

3. En cas de bronchospasme :

a) bêta-2-stimulant en aérosol ou IM, perfusion IV de corticoïdes ;

b) oxygénothérapie, ventilation assistée.

4. En cas d'œdème cérébro-méningé :

a) corticoïdes IV à dose forte ;

b) ventilation assistée, anticonvulsivants, diurétiques.

Préventif

a) Toute administration ultérieure du même produit est contre-indiquée.

b) Désensibilisation en milieu spécialisé si l'indication d'un médicament ayant donné lieu à un accident est impérieuse.

c) Antihistaminiques, corticothérapie avant injection de produit de contraste hydrosoluble ou anesthésie générale chez les sujets à risques.

d) Procurer un kit d'administration d'adrénaline aux sujets ayant fait un choc anaphylactique certain.

MALADIE SÉRIQUE

Réaction due à l'effet toxique des complexes antigènes-anticorps circulants.
Cause principale : injection de sérum hétérologue.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'apparition des signes 8 à 15 jours après la 1^{re} injection.
2. Un érythème prurigineux, des œdèmes cutanéomuqueux, des adénopathies avec arthralgies, fièvre.
3. Glomérulopathie.
4. Paralysies radiculaires parfois.

Explorations

Protéinurie (si atteinte glomérulaire). Chute du complément sérique (en particulier fraction C3, p. 1594).

Traitement

1. Corticoïdes.
2. Prévention : vaccinations à jour, éviter lorsque c'est possible l'utilisation de gammaglobulines d'origine hétérologue.

III. INTOXICATIONS PAR PRODUITS INDUSTRIELS, AGRICOLES OU MÉNAGERS

Tableau 192. — Constituants élémentaires des produits domestiques.

PRODUITS	CONSTITUANTS
Allumettes	Chlorate de potassium (en France) Phosphore (dans certains pays)
Antifourmis	Diméthylarséniate de sodium ; plus rarement pyréthrinoides ou organophosphorés
Antigels	Éthylène glycol ou propylène glycol
Antimites	Classiquement, paradichlorobenzène ; plus rarement naphthalène ; à l'avenir probablement surtout pyréthrinoides
Antirouilles pour le linge	Fluorures alcalins ; plus rarement acide fluorhydrique ou acide oxalique
Assouplissants textiles	Tensioactifs non-ioniques et cationiques Alcools ou glycols
Blocs pour cuvette ou chasse d'eau	Tensioactifs anioniques ou non ioniques
Cirages	Cires naturelles ou synthétiques Hydrocarbures pétroliers ; plus rarement, autres solvants organiques
Déboucheurs de canalisations	Soude ou potasse ; plus rarement, acide fort
Détartrants pour WC	Acides forts Tensioactifs anioniques et non ioniques
Décapants pour peintures glycérophthaliques	Chlorure de méthylène, diméthylsulfoxyde
Désodorisants liquides	Eau parfumée (gaz propulseur de nature variable)
Désodorisants solides	Adsorbant inerte et parfum (autrefois, paradichlorobenzène)
Détachants textiles (sauf antirouilles)	Solvants organiques (divers) Tensioactifs
Détartrants pour cafetières et fers à repasser	Acide sulfamique, ou acide citrique ; rarement, acide phosphorique
Eau de Javel	Hypochlorite de sodium, de potassium ou de calcium
Encaustiques	Hydrocarbures pétroliers ; plus rarement, autres solvants organiques
Engrais pour plantes d'appartement	Nitrates, phosphates, sels de potassium

Tableau 192. — Constituants élémentaires des produits domestiques. (suite)

PRODUITS	CONSTITUANTS
Insecticides domestiques	Pyréthrinoïdes, ou organophosphorés, ou carbamates anticholinestérasiques Solvants organiques (le plus souvent, hydrocarbures)
Lessives (pour le lavage à la main)	Tensioactifs anioniques et non ioniques
Lessives (pour le lavage en machine)	Tensioactifs anioniques et non ioniques Sels basiques de sodium
Nettoyants pour four	Bases fortes (soude ou potasse)
Nettoyants pour sols	Tensioactifs anioniques et non ioniques Sels basiques de sodium Parfois, bases fortes, solvants, ammoniums quaternaires, aldéhydes
Nettoyants pour surfaces émaillées	Tensioactifs anioniques et non ioniques Silice (dans les poudres et les gels)
Nettoyants pour vitres	Tensioactifs anioniques et non ioniques Alcools, glycols ou éthers de glycols Chélateurs du calcium (acide citrique, EDTA...)
Raticides	Antivitamines K, chloralose, scilliroside, vitamine D
Shampooings pour moquette	Tensioactifs anioniques et non ioniques Hydrocarbures pétroliers Éthers de glycol
Vaisselle (produits pour le lavage à la main)	Tensioactifs anioniques et non ioniques
Vaisselle (produits pour le lavage en machine)	Tensioactifs anioniques et non ioniques Sels basiques de sodium Soude ou potasse
Vaisselle (produits pour le rinçage en machine)	Tensioactifs non ioniques Alcools Chélateurs du calcium (acide citrique, EDTA...)
Vaisselle (sel régénérant pour machine à laver)	Chlorure de sodium
La toxicité de chacun de ces constituants est décrite dans le tableau 193.	

Tableau 193. — Intoxications aiguës par les produits industriels, agricoles ou ménagers.

TOXIQUE	VOIE D'INTRODUCTION DOSE TOXIQUE	ÉTIOLOGIE	CLINIQUE	TRAITEMENT
Acétone	Digestive ou respiratoire Dose toxique > 20 g	Solvant Suicide	Irritation (digestive en cas d'ingestion ; respiratoire en cas d'exposition à des aérosols) Coma	Symptomatique Ventilation assistée
Acide borique	Digestive ou percutanée Muqueuse Dose toxique : quelques grammes	Bicorde, antiseptique Blanchiment du linge Les intoxications sévères résultent toujours d'ingestions ou d'applications cutanées répétées	Irritation locale Agitation, puis coma, convulsions Acidose métabolique Insuffisance rénale Eruption eczématiforme, au décours	Symptomatique Vitamine B ₂ N-acétylcystéine Hémodialyse (rarement nécessaire)
Acide citrique	Digestive	Détartrant	Irritation modérée Hypocalcémie et hypomagnésémie, seulement en cas de prise massive	Symptomatique
Acide cyanhydrique	Respiratoire	Produit de réaction d'un acide sur un cyanure, galvanoplastie, fumigation Incendies (fumées) Guerre chimique	<i>Suraiguë</i> : arrêt cardio-respiratoire <i>Aiguë</i> : perte de connaissance, acidose métabolique <i>Subaiguë</i> : convulsions, troubles du rythme cardiaque, confusion mentale	Massage cardiaque Ventilation assistée O ₂ 100 % Hydroxocobalamine : 5 à 10 g (sur le lieu de l'accident) à renouveler Thiosulfate de sodium : 8 à 16 g Kélocyanor (tétracémate cobaltique) : 1 ampoule × 2
Acide fluorhydrique	Respiratoire, orale, percutanée	Gravure et polissage du verre, industrie de l'aluminium. Anti-rouille pour le linge. Éclaircisseurs du bois Suicide	Brûlures chimiques locales. Œdème aigu pulmonaire (en cas d'inhalation). Hypocalcémie. Hypomagnésémie. Myoclonies, convulsions. Troubles de l'excitabilité cardiaque. Insuffisance circulatoire	Hospitalisation pour fibroscopie digestive + réanimation symptomatique Apports de calcium et de magnésium selon ECG et taux plasmatiques Traitement des lésions locales, après rinçage abondant, par l'application de compresses imbibées d'une solution de calcium, ou par un gel de calcium

Tableau 193. — Intoxications aiguës par les produits industriels, agricoles ou ménagers. (suite)

TOXIQUE	VOIE D'INTRODUCTION DOSE TOXIQUE	ÉTIOLOGIE	CLINIQUE	TRAITEMENT
Acides forts (HCl, H ₂ SO ₄ , HNO ₃)	Respiratoire, digestive	Décapants pour métaux. Détartrants. Déboucheurs. Batteries automobiles. Flux de soudure. Absorbants d'humidité Suicide	Brûlures chimiques de la peau ou des muqueuses exposées. Acidose métabolique. Élévation des enzymes tissulaires. Coagulopathie de consommation. État de choc Œdème aigu pulmonaire, en cas d'inhalation Pérforations viscérales, hémorragies et risque de sténoses séquellaires en cas d'ingestion	Sédatifs, ventilation assistée Transfusions, antibiotiques (neutralisation ilusoire) Fibroscope d'urgence Examen tomodynamométrique thoracique Avis ORL et chirurgical Alimentation parentérale
Acide oxalique : voir Oxalates ci-dessous				
Acide sulfamique	Digestive	Détartrants pour catétières et fers à repasser	Irritation modérée Risque d'hypocalcémie et d'hypomagnésémie, seulement en cas de prise massive	Symptomatique
Alcalis caustiques (potasse, soude, ammoniaque)	Respiratoire, digestive	Déboucheurs. Nettoyants pour sols. Décapants pour peintures	Brûlures chimiques de la peau ou des muqueuses exposées Acidose métabolique. Élévation des enzymes tissulaires. Coagulopathie de consommation. État de choc Œdème aigu pulmonaire, en cas d'inhalation Pérforations viscérales, hémorragies et risque de sténoses séquellaires, en cas d'ingestion	Lavage à grande eau si projections oculaires ou cutanées Antibiotiques. Avis ORL et chirurgical Examen tomodynamométrique thoracique Fibroscope digestive d'urgence Alimentation parentérale (Pas de neutralisation.)
Alcool éthylique : voir Intoxication par l'alcool éthylique, p. 1311				
Alcool isopropylique	Digestive, respiratoire	Solvant (cosmétiques, médicaments, peintures, verniss, nombreux produits ménagers...)	Dépression du système nerveux central : syndrome ébrioux, puis coma Acidose métabolique	Symptomatique

Tableau 193. — Intoxications aiguës par les produits industriels, agricoles ou ménagers. (suite)

TOXIQUE	VOIE D'INTRODUCTION DOSE TOXIQUE	ÉTIOLOGIE	CLINIQUE	TRAITEMENT
Alcool méthyllique (méthanol)	Digestive Risque de cécité pour prises < 10 ml	Réactif de laboratoire. L'alcool à brûler en contient moins de 25 % et généralement, moins de 5 %	Ivresse, coma convulsif, troubles digestifs, acidose métabolique intense, amblyopie ou cécité Ce sont les métabolites du méthanol qui sont principalement responsables des effets toxiques	Alcalinisation Inhibition du métabolisme du méthanol par l'administration d'éthanol (0,6 à 0,8 g/kg, puis 0,1 à 0,2 g/kg/h, IV ou per os) ou de fomépirozole (15 mg/kg, puis 10 mg/kg toutes les 12 heures, IV ou per os) Acide folinique : 50-100 mg/4 h, pendant au moins 24 heures Épuration extra-rénale
Ammoniacque : voir Alcalis caustiques ci-dessus				
Anhydride carbonique	Respiratoire À partir de 1,5 % de l'air inspiré, à partir d'une PCO ₂ > 60 mmHg	Produit de la combustion et de la fermentation de matières organiques. Agent d'extinction. Gazéification des boissons	Asphyxiant Excitation avec hyperventilation, puis somnolence et coma hypercapnique avec sueurs Élévation tensionnelle, flapping tremor, acidose respiratoire	Soustraction à l'atmosphère viciée. Oxygénothérapie Ventilation assistée si coma
Aniline	Absorption digestive, respiratoire, percutanée	Teintures Suicide	Cyanose par méthémoglobinémie ; anoxie avec coma ; hémolyse et insuffisance rénale aiguë	Exsangvino-transfusion si forme comateuse et/ou méthémoglobinémie > 60 % Sinon, tenter la réduction de la méthémoglobine par perfusion de bleu de méthylène à 1 %
Antirouilles pour le linge : voir Acide fluorhydrique ci-dessus				

Tableau 193. — Intoxications aiguës par les produits industriels, agricoles ou ménagers. (suite)

TOXIQUE	VOIE D'INTRODUCTION DOSE TOXIQUE	ÉTIOLOGIE	CLINIQUE	TRAITEMENT
Argent	Digestive, parfois percutanée (médicaments)	Orfèvrerie. Films photographiques. Amalgames dentaires. Soudures. Piles. Médicaments (les seuls encore utilisés sont à usage externe)	Toxicité aiguë faible des sels d'argent, sauf celle du nitrate qui est corrosif et méthémoglobinisant	En cas d'ingestion de nitrate d'argent, administrer 100 à 200 ml d'une solution à 1 % de chlorure de sodium Puis traiter comme une substance corrosive (voir acides forts) En cas de méthémoglobinémie, traiter par le bleu de méthylène à 1 % (5 à 25 ml, IV)
Arsenic	Digestive	Homicide Suicide Accident : traitement de la vigne, naturalisation des animaux, fabrication d'alliages spéciaux, impureté des minerais de cuivre, de plomb, d'étain, d'or et de zinc	Syndrôme cholériforme. Nécrose tubulaire rénale. Cytolyse hépatique. Myocardite. Encéphalopathie. Polynévrite ; alopecie et bandes unguéales tardives Diagnostic chimique immédiat : arsenic inorganique dans l'urine > 10 µg/g de créatinine Diagnostic retardé : dosage dans les cheveux et les ongles	Lavage d'estomac BAL (3-5 mg/kg × 4-6 par 24 h), réhydratation et alcalinisation (ou DMSA : 10 mg/kg toutes les 8 heures, mais pas de forme injectable en France), N-acétylcystéine (140 mg/kg, puis 70 mg/kg toutes les 4 heures) Épuration extra-rénale
Baryum (sels solubles de)	Digestive ou respiratoire	Rodenticides. Feux d'artifice Pigments Méprise, suicide	Diarrhée intense ; contractures douloureuses Parasthésies, puis paralysies et paralysies. Bradycardie et troubles de l'excitabilité cardiaque. Hypokaliémie de transfert	Administration orale de sulfate de magnésium (5-10 g) pour former du sulfate de baryum inabsorbable. Lavage d'estomac Traitement symptomatique (réhydratation, apports prudents de potassium, parfois ventilation assistée). Jamais de sulfate de magnésium IV (dangereux)
Bases fortes : voir Alcalis caustiques ci-dessus				

Tableau 193. — Intoxications aiguës par les produits industriels, agricoles ou ménagers. (suite)

TOXIQUE	VOIE D'INTRODUCTION DOSE TOXIQUE	ÉTOLOGIE	CLINIQUE	TRAITEMENT
Benzène	Respiratoire, digestive	0,4 % du pétrole brut Raffinage du pétrole Production, transport et emploi de carburants automobiles (qui peuvent en contenir jusqu'à 1 %) Synthèse chimique	Intoxication aiguë : voir Hydrocarbures liquides ci-dessous Risque d'aplasie médullaire et d'hétopathies malignes qu'en cas d'exposition répétée ; ces atteintes hématologiques surviennent plusieurs années, voire plusieurs dizaines d'années après le début de l'exposition (et souvent, longtemps après qu'elle a été interrompue)	Voir Hydrocarbures liquides ci-dessous
Borates : voir Acide borique ci-dessus				
Bromure de méthyle	Respiratoire	Fumigation Extincteur d'incendie (avant 1960) Synthèse chimique	Irritation : brûlures, en cas de contact direct, oedème aigu pulmonaire Encéphalopathie : confusion, délire, syndrome cérébelleux, signes extra-pyramidaux, irritation pyramidale, myoclonies, convulsions Cytolyse hépatique modérée Atteinte tubulaire rénale Décès ou lourdes séquelles neurologiques et psychiatriques, fréquents	Symptomatique
Cadmium (sels et oxyde)	Digestive, respiratoire	Revêtements anticorrosion. Alliages métalliques. Soudures. Pigments Impuretés des minerais de zinc, de plomb et de cuivre	Ingestion : syndrome dysentérique, atteinte tubulaire rénale, cytolysse hépatique, oedème facio-tronculaire Inhalation : syndrome pseudo-grippal, broncho-alvéolite hémorragique, atteintes rénale et hépatique modérées	Symptomatique DMSA : chélateur efficace expérimentalement et bien toléré N-acétylcystéine : effet protecteur rénal

Tableau 193. — Intoxications aiguës par les produits industriels, agricoles ou ménagers. (suite)

TOXIQUE	VOIE D'INTRODUCTION DOSE TOXIQUE	ÉTIOLOGIE	CLINIQUE	TRAITEMENT
Carbamates anticholinés- terasiques	Digestive, respiratoire, percutanée	Insecticides Accidents domestiques et professionnels Suicide	Effets anticholinestérasiques semblables à ceux des insecticides organophosphorés (voir Insecticides organophosphorés ci-dessous), mais de brève durée (< 48 heures) car la liaison à l'enzyme est réversible	Symptomatique Atropine (doses suffisantes pour faire disparaître l'hypersécrétion exocrine) Ne pas employer d'oximes : ils sont toujours inutiles et aggravent les intoxications par le carbaryl
Chloralose	Digestive	Raticide Suicide	Syndrôme ébrieux, puis coma Myoclonies et convulsions (clonies déclenchées par les excitations), hypersécrétion bronchique	Symptomatique : ventilation assistée, anticonvulsivants
Chlorates (de sodium, de potassium)	Digestive	Herbicide, Pyrotechnie Confusion, Suicide	Irritation : troubles digestifs ; cyanose, méthémoglobinémie, anoxie et coma, hémolyse avec anurie	Exsanguino-transfusion si forme conateuse et/ou méthémoglobinémie $> 60\%$ Sinon, tenter la réduction de la méthémoglobine par perfusion de bleu de méthylène à 1% (5 à 25 ml, IV)
Chlore	Respiratoire	Fuite de canalisation Préparation de l'eau de Javel. Traitement des eaux. Blanchiment du papier. Synthèse chimique Mélange intempesitif d'eau de Javel avec un acide	Irritation des voies respiratoires : toux, dyspnée, bronchospasme initial, risque d'œdème pulmonaire lésionnel retardé. Secondairement, surinfection des lésions trachéo-bronchiques et parenchymateuses. À terme, risque de séquelles : hyperréactivité bronchique persistante, asthme, bronchiolite oblitérante, bronchectasies, sténoses bronchiques... Irritation oculaire : blépharite, kérato- conjunctivite	Symptomatique : bronchodilatateurs, oxygénothérapie, ventilation assistée, sédatifs ; corticoïdes (en cas d'œdème laryngé), antibiotiques

Tableau 193. — Intoxications aiguës par les produits industriels, agricoles ou ménagers. (suite)

TOXIQUE	VOIE D'INTRODUCTION DOSE TOXIQUE	ÉTOLOGIE	CLINIQUE	TRAITEMENT
Chlorure de méthylène : voir Dichlorométhane ci-dessous				
Chrome (oxydes et sels de)	Respiratoire, digestive, percutanée	Fabrication d'alliages spéciaux. Chromage électrolytique. Tannage des peaux. Pigments. Ciments. Xyloprotecteurs	Irritation : les dérivés hexavalents sont très irritants (brûlure chimique en cas de contact direct ; syndrome dysentérique et lésions caustiques digestives, en cas d'ingestion) Nécrose tubulaire rénale Hémolyse et cytolysse hépatique, modérées	Projections cutanées et oculaires : lavage abondant à l'eau, puis application d'une solution ou d'un onguent à la vitamine C Ingestion : vitamine C, per os, puis aspiration Traitement de l'intoxication systémique : symptomatique (hémodialyse) ; vitamine C + EDTA calcicodisodique + N-acétylcystéine
Crésols : voir Phénols ci-dessous				
Cuivre (oxydes et sels de)	Digestive, respiratoire	Anticryptogamique (vigne). Tuyauterie. Fils électriques. Bronze. Laiton. Pigments Suicide	Ingestion : syndrome dysentérique, hémolyse, cytolysse hépatique, nécrose tubulaire rénale Inhalation : syndrome pseudo-grippal	Symptomatique Lavage d'estomac (en cas d'ingestion) Chélation par dimercaprol (3-5 mg/kg × 4-6/jour)
Cyanures : Voir Acide cyanhydrique ci-dessus <i>Attention !</i> Ferro- et ferricyanures ne sont pas toxiques (non absorbés)				
para-Dichloro- benzène	Digestive, respiratoire	Antimites. Désodorisant font toujours suite à une ingestion	Troubles digestifs Dépression du système nerveux central : syndrome ébrieux, puis coma. Convulsions	Symptomatique

Tableau 193. — Intoxications aiguës par les produits industriels, agricoles ou ménagers. (suite)

TOXIQUE	VOIE D'INTRODUCTION DOSE TOXIQUE	ÉTIOLOGIE	CLINIQUE	TRAITEMENT
Dichloro- méthane	Respiratoire, digestive, percutanée	Solvant. Décapants pour peinture. Dégraissant. Détachant	Irritation : brûlure chimique, en cas de contact direct Dépression du système nerveux central : syndrome ébrieux, puis coma Métabolisation partielle en oxyde de carbone : possibilité d'accidents anoxiques cérébraux ou myocardiques, chez les sujets athéromateux	Symptomatique Oxygénothérapie
Diéthylène glycol : toxicité semblable à celle de l'éthylène glycol (voir éthylène glycol ci-dessous)				
Diméthyl- arséniate de sodium	Digestives	Antifourmis	Dérivé de l'arsenic très peu toxique Aucun effet n'est attendu avec les conditionnements du commerce	Abstention thérapeutique
Dinitro- phénols	Respiratoire, digestive, percutanée	Herbicides. Fongicides Découpleurs de la phosphorylation oxydative	Après un intervalle libre de quelques heures, élévation thermique, puis atteinte polyviscérale : encéphalopathie convulsivante, myocardite, cytolys hépatique, insuffisance rénale, acidose métabolique Décès dans un tableau de grande hyperthermie et de défaillance polyviscérale	Évacuateur et symptomatique Les antipyrétiques sont inefficaces (refroidir)
Diquat	Digestive, percutanée Pas de pénétration respiratoire importante dans les conditions habituelles d'emploi	Herbicide	Corrosif : troubles digestifs Tubulopathie aiguë Collapsus Hépatite cytolytique Hémorragie cérébrale	Symptomatique

Tableau 193. — Intoxications aiguës par les produits industriels, agricoles ou ménagers. (suite)

TOXIQUE	VOIE D'INTRODUCTION DOSE TOXIQUE	ÉTOLOGIE	CLINIQUE	TRAITEMENT
Eau de Javel	Digestive Respiratoire : en cas de mélange avec un acide ou un produit ammoniacal	Désinfection Blanchiment du bois ou du papier	Ingestion : voir Acides forts ou Alcalis ci-dessus. Inhalation : le mélange acide-eau de Javel dégage du chlore ; le mélange avec un produit ammoniacal dégage des chloramines qui sont également des gaz irritants (voir Chlore ci-dessus)	Ingestion : voir Acides forts et Alcalis ci-dessus Inhalation : voir Chlore ci-dessus
Essence : voir Hydrocarbures ci-dessus				
Éther diéthylique	Digestive, respiratoire	Ingestion (suicide, équivalent alcoolique)	Ébriété, coma, odeur de l'haleine	Symptomatique (ventilation assistée)
Éthylène glycol	Digestive	Antigel	Dépression du système nerveux central (syndrome ébrieux, puis coma). Hyperosmolarité. Polyurie. Acidose métabolique. Trou anionique. Hypocalcémie. Insuffisance rénale. Cardiomyopathie. Convulsions (edème cérébral). Atteintes des nerfs crâniens	Évacuation gastrique Traitement symptomatique Inhibition du métabolisme du glycol (ce sont les métabolites qui sont principalement responsables des effets toxiques) : éthanol (0,6 à 0,8 g/kg, puis 0,1 à 0,2 g/kg/h, IV ou per os) ou fomépirole (15 mg/kg, puis 10 mg/kg toutes les 12 heures, IV ou per os) Épuration extra-rénale
Fer (oxydes et sels de)	Digestive	Industrie métallurgique. Pigments. Herbicides. Médicaments Absorption massive (enfants)	Irritation : syndrome dysentérique Troubles hémodynamiques. Acidose métabolique. Hépatite cytolitique. Coma, convulsions	Lavage d'estomac Chélation : déféroxamine (90 mg/kg, sans dépasser 15 mg/kg/h et 6 g/l, en perfusion), seulement en cas de signes cliniques d'intoxication, ou de prise supérieure à 150 mg/kg, ou de sidérémie supérieure à 500 µg/dl

Tableau 193. — Intoxications aiguës par les produits industriels, agricoles ou ménagers. (suite)

TOXIQUE	VOIE D'INTRODUCTION DOSE TOXIQUE	ÉTIOLOGIE	CLINIQUE	TRAITEMENT
Ferri- et ferrocyanures : non toxiques				
Fioils : voir Hydrocarbures ci-dessous				
Fipronil	Digestive	Insecticide	Ingestion : Convulsions (le fipronil est un antagoniste des récepteurs GABAergiques)	Symptomatique Les benzodiazépines sont un traitement efficace des convulsions
Fluorures : voir Acide fluorhydrique ci-dessus				
Formaldéhyde (formol – solution aqueuse)	Respiratoire (formaldéhyde), digestive (formol)	Désinfectant, Conservateur Fabrication de résines synthétiques Synthèse chimique Produit de dégradation thermique de toutes les matières organiques	Inhalation : gaz irritant (voir Chlore ci-dessus) Ingestion : corrosif (voir Acides forts ci-dessus) ; intoxication systémique (troubles hémodynamiques, coma, convulsions, cytolysse hépatique, hémolyse, atteinte tubulaire rénale)	Symptomatique
Glufofinat	Digestive	Herbicide	Ingestion : troubles digestifs (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée) ; troubles de conscience et convulsions retardés (6-48 heures après la prise)	Symptomatique
Glyphosate	Digestive	Herbicide	Ce sont les adjuvants des préparations commerciales, plutôt que le glyphosate lui-même qui sont responsables des effets toxiques Brûlures chimiques du tube digestif, avec risque de perforation ou d'hémorragie digestive. Acidose métabolique. Troubles hémodynamiques. Pneumopathie d'inhalation. Pancréatite. Coma	Symptomatique

Tableau 193. — Intoxications aiguës par les produits industriels, agricoles ou ménagers. (suite)

TOXIQUE	VOIE D'INTRODUCTION DOSE TOXIQUE	ÉTIOLOGIE	CLINIQUE	TRAITEMENT
Gramoxone : Voir Paraquat ci-dessous				
Herbicides : Voir Chlorates, Dinitrophénols, Glyphosate ci-dessus et Paraquat ci-dessous				
Hydrocarbures liquides	Respiratoire, digestive	Solvants. Combustibles. Carburants	Dépression du système nerveux central (syndrome ébrieux, puis coma) En cas d'ingestion, le risque majeur est celui de pneumopathie d'inhalation (dès que la prise dépasse 1 ml/kg)	Symptomatique
Hydrogène arsénié	Respiratoire	Réparation des hauts fourneaux : détartrage des chaudières ; polissage des métaux	Hémolyse aiguë, collapsus, acidose métabolique. Nécrose tubulaire rénale Risque d'intoxication arsenicale, au décours (Voir Arsenic ci-dessus)	Symptomatique (exsanguino-transfusion, hémodialyse) Chélation de l'arsenic pour prévenir l'intoxication secondaire : DMSA 10 mg/kg × 3/j per os, ou dimercaprol 3-5 mg/kg × 4-6/j par voie IM
Hydrogène sulfuré	Respiratoire	Pétrochimie. Vulcanisation du caoutchouc Fermentation de matières organiques : stations d'épuration, égouts, silos	Irritation : oculaire et respiratoire (risque d'œdème pulmonaire lésionnel) Intoxication systémique : perte de connaissance, coma, convulsions, acidose métabolique, accidents anoxiques myocardiques	Ventilation assistée Oxygénothérapie Alcalinisation
Hypochlorites : Voir Eau de Javel ci-dessus				
Imidaclopride	Digestive	Insecticide	Effets nicotinique-like : céphalées, pâleur, vomissements, troubles de l'excitabilité cardiaque	Symptomatique

Tableau 193. — Intoxications aiguës par les produits industriels, agricoles ou ménagers. (suite)

TOXIQUE	VOIE D'INTRODUCTION DOSE TOXIQUE	ÉTIOLOGIE	CLINIQUE	TRAITEMENT
Insecticides organo- chlorés	Digestive, cutanée, respiratoire	Insecticides Méprise, suicide Accumulation dans l'environnement Tous les insecticides organochlorés sont aujourd'hui retirés du marché	Signes digestifs Céphalées, troubles visuels, confusion, puis convulsions et coma Rarement, troubles de l'excitabilité cardiaque Avec les préparations liquides, risque de pneumopathie d'inhalation due aux hydrocarbures (voir Hydrocarbures ci-dessus)	Symptomatique
Insecticides organo- phosphorés	Digestive, cutanée, respiratoire	Insecticides Méprise, suicide Pas d'accumulation Guerre chimique	Effets anticholinestérasiques : myosis, diarrhée, vomissements, bronchoconstriction, augmentation de toutes les sécrétions exocrines (hypersécrétion bronchique, hypersudation, hypersialorrhée...), pancréatite, bradycardie, troubles de la conduction et de l'excitabilité cardiaques, troubles hémodynamiques, fasciculations myoclonies, parésies et paralysies périphériques, coma, convulsions, hypokaliémie, acidose métabolique, arrêt respiratoire. Avec les préparations liquides, risque de pneumopathie d'inhalation due aux hydrocarbures (voir Hydrocarbures ci-dessus)	Lavage d'estomac après intubation Atropine : jusqu'à obtention d'une mydriase et assèchement des sécrétions exocrines Praldoxime : 1 à 2 g IV, puis 0,5 g/heure si la dose de charge a été efficace Traitement symptomatique

Tableau 193. — Intoxications aiguës par les produits industriels, agricoles ou ménagers. (suite)

TOXIQUE	VOIE D'INTRODUCTION DOSE TOXIQUE	ÉTIOLOGIE	CLINIQUE	TRAITEMENT
Iso cyanates (de tolylène, de diphenyl- méthane, d'hexa- méthylène, de méthyle...)	Respiratoire	Industrie des matières plastiques Peintures. Vernis Synthèse chimique	Irritants puissants (voir Chlore ci-dessus) Sensibilisants (asthme, pneumopathie d'hypersensibilité)	Symptomatique
Javel (eau de) : voir Eau de javel ci-dessus				
Kérosène : voir Hydrocarbures ci-dessus				
Manganèse (oxyde)	Respiratoire	Fumées de soudure d'aciers au manganèse	Puissant irritant des voies respiratoires (voir Chlore) Syndrome pseudo-grippal associé aux signes d'irritation respiratoire	Symptomatique
Mazout : voir Hydrocarbures ci-dessus				
Mercure : voir Intoxications par le mercure, p. 1312				
Métaldéhyde	Digestive	Molluscicide Carburant	Douleurs abdominales, vomissements blanchâtres Convulsions Acidose métabolique Collapsus	Symptomatique Évacuation gastrique
Méthanol : Voir Alcool méthylique ci-dessus				
Naphtaline, naphtalène	Respiratoire, digestive	Antimites. Désodorisant Synthèse chimique Méprise (enfant)	Troubles digestifs Dépression du système nerveux central (syndrome ébrieux, puis coma). Méthémoglobinémie et hémolyse	Évacuation gastrique Traitement symptomatique En cas de méthémoglobinémie, bleu de méthylène 1 %, IV, 5 à 25 ml

Tableau 193. — Intoxications aiguës par les produits industriels, agricoles ou ménagers. (suite)

TOXIQUE	VOIE D'INTRODUCTION DOSE TOXIQUE	ÉTIOLOGIE	CLINIQUE	TRAITEMENT
Nicotine	Digestive	Anti-pucerons Tabac Accident. Suicide	Troubles digestifs Fasciculations. Myoclonies. Parésies puis paralysies périphériques. Tachycardie sinusale. Troubles de l'excitabilité cardiaque. Hypokaliémie. Acidose métabolique	Symptomatique
Nitrates (de sodium, de potassium)	Digestive Surtout toxiques chez le nourrisson : réduction en nitrites	Intoxications alimentaires (saumure nitratée). Eaux de puits Confusion avec NaCl	Irritation, puis signes systémiques liés à la transformation en nitrites Voir Nitrites ci-dessous	Voir Nitrites ci-dessous
Nitrites	Digestive	Confusion avec médicaments (citrate de Na), aliments (NaCl). Eaux souillées.	Irritation : troubles digestifs Vasodilatation, hypotension Méthémoglobinémie et hémolyse	Symptomatique Bleu de méthylène, en cas de méthémoglobinémie : 5 à 25 ml de la solution à 1 %, par perfusion IV
Nitro- benzènes	Digestive, respiratoire, percutanée	Explosifs Arômes alimentaires (autres fois)	Irritation Méthémoglobinémie et hémolyse Hépatite cytolytique Atteinte tubulaire rénale	Symptomatique Bleu de méthylène, en cas de méthémoglobinémie : 5 à 25 ml de la solution à 1 %, par perfusion IV Si la méthémoglobinémie est supérieure à 60 % et en cas d'hémolyse massive : exsanguino-transfusion La N-acétylcystéine pourrait avoir un effet hépatoprotecteur
Oxalates et acide oxalique	Digestive	Décapant pour les bois ou pour l'aluminium	Substances corrosives, complexant le calcium et le magnésium. Effets semblables à ceux des fluorures et de l'acide fluorhydrique (voir Acide fluorhydrique ci-dessus)	Voir Acide fluorhydrique ci-dessus

Tableau 193. — Intoxications aiguës par les produits industriels, agricoles ou ménagers. (suite)

TOXIQUE	VOIE D'INTRODUCTION DOSE TOXIQUE	ÉTIOLOGIE	CLINIQUE	TRAITEMENT
Oxydes d'azote	Respiratoire	Produits par la dégradation thermique des matières azotées	Puissants irritants respiratoires (voir Chlore ci-dessus)	Voir Chlore ci-dessus
Oxyde de carbone : voir Intoxication par l'oxyde de carbone, p. 1311				
Ozone	Respiratoire Toxicité faible	Polluant atmosphérique Désinfectant	Puissant irritant respiratoire (voir Chlore ci-dessus)	Voir Chlore ci-dessus
Paradichlorobenzène : voir (para-)Dichloro-benzène ci-dessus				
Paraquat	Digestive, percutanée Pas de pénétration respiratoire importante dans les conditions habituelles d'emploi Le paraquat est retiré du marché depuis 2007	Herbicide	Corrosif ; troubles digestifs Tuberculopathie aiguë Collapsus Hépatite cytolytique Fibrose pulmonaire progressive mortelle	Symptomatique Terre à foulon ou charbon activé (adsorbants) Furosémidé Épuration extra-rénale inefficace N-acétylcystéine Déferoxamine
Permanganate de potassium	Digestive	Antiseptique Ingestion accidentelle Suicide	Corrosif, en cas de séjour prolongé dans le tube digestif	Administration de 50 à 200 ml d'hyposulfite de sodium à 20 % ; laisser agir 10 minutes, puis lavage gastrique dont on contrôle l'efficacité radiologiquement (le permanganate est radio-opaque) En cas de douleurs digestives, traiter comme un caustique (voir Acides forts ci-dessus)

Tableau 193. — Intoxications aiguës par les produits industriels, agricoles ou ménagers. (suite)

TOXIQUE	VOIE D'INTRODUCTION DOSE TOXIQUE	ÉTIOLOGIE	CLINIQUE	TRAITEMENT
Pétrole : voir Hydrocarbures liquides ci-dessus				
Phénols	Digestive, percutanée	Désinfectants des locaux ou des objets Antiseptiques. Production de matières plastiques. Synthèse chimique. Décapants pour peinture Suicide	Irritation : brûlures chimiques, en cas de contact direct Confusion, puis coma et convulsions. Rhabdomyolyse Myocardite (troubles du rythme cardiaque). Troubles hémodynamiques. Méthémo-globinémie. Hémolyse. Nécrose tubulaire rénale. Cytolyse hépatique. Acidose métabolique. Coloration brun-verdâtre des urines	Symptomatique Bleu de méthylène à 1 % (5 à 25 ml IV), en cas de méthémoglobinémie N-acétylcystéine
Phosgène (oxychlorure de carbone)	Respiratoire	Produit de dégradation thermique des substances organiques chlorées	Puissant irritant respiratoire : voir Chlore ci-dessus	Voir Chlore ci-dessus
Phosphates	Digestive	Présents dans de nombreux produits domestiques et industriels, en particulier des détergents	Irritation : troubles digestifs ; à fortes concentrations, se comportent comme des bases (voir Alcalis caustiques ci-dessus). Les phosphates alcalins ont en outre la toxicité de leur cation (les sels de sodium peuvent entraîner une hypernatrémie, les sels de potassium, une hyperkaliémie...) ; ils complexent le calcium et le magnésium (risque d'hypocalcémie et d'hypomagnésémie)	Symptomatique

Tableau 193. — Intoxications aiguës par les produits industriels, agricoles ou ménagers. (suite)

TOXIQUE	VOIE D'INTRODUCTION DOSE TOXIQUE	ÉTOLOGIE	CLINIQUE	TRAITEMENT
Phosphore blanc	Cutanée, digestive Dose mortelle : 1 mg/kg	Fabrication d'explosif Allumettes (pas en France) Raticide (pas en France)	Brûlures sévères de la peau et des muqueuses avec lesquelles il entre en contact Après ingestion : troubles digestifs, hépatite cytotolytique, troubles hémodynamiques, troubles de la conduction et de l'excitabilité cardiaques, myoclonies, convulsions, acidose métabolique, atteinte tubulaire rénale Diagnostic : odeur de l'haléine, déjections phosphorescentes	Décontamination cutanéomuqueuse, par des moyens mécaniques (Waterpick). Évacuation gastrique Traitement symptomatique La N-acétylcystéine préviendrait la cytolysé hépatique
Phosphine	Respiratoire	Biocide Dopant de semi-conducteurs	Irritation des yeux et des voies aériennes (bronchospasme, œdème aigu pulmonaire) Anoxie tissulaire : acidose métabolique, troubles du rythme cardiaque, coma, convulsions ; atteintes hépatique et rénale possibles	Oxygénothérapie Traitement symptomatique
Phosphures d'aluminium et de zinc	Digestive, respiratoire (effets toxiques systémiques liés à la libération de phosphine au contact de l'eau)	Rodenticides	Troubles digestifs (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée), irritation des voies aériennes. Troubles du rythme cardiaque, troubles hémodynamiques, hypocalcémie, hypomagnésémie, acidose métabolique, hépatite cytolytique, atteinte tubulaire rénale	Traitement symptomatique Oxygénothérapie La N-acétylcystéine préviendrait la cytolysé hépatique
Plomb : Voir Intoxication par le plomb, p. 1314				
Polyéthylène glycols : ceux qui ont une masse molaire inférieure à 1 000, ont une toxicité semblable à celle de l'éthylène glycol (voir ci-dessus). Les autres ne sont pas absorbés				
Propylène glycol	Digestive, parentérale	Antigel. Fluide calovecteur. Solvant (cosmétiques, médicaments...)	Dépression du système nerveux central : syndrome épileux, puis coma Acidose métabolique	Symptomatique

Tableau 193. — Intoxications aiguës par les produits industriels, agricoles ou ménagers. (suite)

TOXIQUE	VOIE D'INTRODUCTION DOSE TOXIQUE	ÉTIOLOGIE	CLINIQUE	TRAITEMENT
Potasse : Voir Alcalis caustiques ci-dessus				
Pyréthri- noïdes	Cutanée, digestive	Insecticides	<p><i>Contamination cutanée</i> : paresthésies persistant plusieurs heures, au niveau de la zone de contact</p> <p><i>Ingestion</i> : la plupart du temps les signes observés sont dus aux solvants des préparations liquides qui sont des hydrocarbures (voir ci-dessus). Des troubles dus aux pyréthrinoides n'apparaissent qu'en cas de prise massive : myoclonies, convulsions, hypotension, bradycardie, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire</p>	Symptomatique
Radium : voir Irradiations, p. 1325 dans les affections dues aux agents physiques				
Scilliroside : voir Intoxication par les digitaliques, p. 1281				
Soude : voir Alcalis caustiques ci-dessus				
Strychnine	Digestive	Rodenticide	Myoclonies. Contractures musculaires. Convulsions. Rhabdomyolyse. Acidose métabolique. Atteinte tubulaire rénale	Symptomatique : diazépam, curarisation, ventilation assistée
Tensioactifs anioniques	Digestive	Produits de nettoyage	Irritation modérée : troubles digestifs. Risque de fausse route respiratoire en cas de production de mousse (prise de liquide associée, vomissements provoqués)	Symptomatique

Tableau 193. — Intoxications aiguës par les produits industriels, agricoles ou ménagers. (suite)

TOXIQUE	VOIE D'INTRODUCTION DOSE TOXIQUE	ÉTIOLOGIE	CLINIQUE	TRAITEMENT
Tensioactifs cationiques	Digestive	Produits de nettoyage Assouplissants textiles	Irritation : troubles digestifs En cas de prise massive : troubles de conscience et lésions caustiques digestives (acidose métabolique, élévation des enzymes tissulaires, coagulopathie de consommation, état de choc, risque de perforations viscérales, d'hémorragies et de sténoses séquellaires)	Symptomatique
Tensioactifs non ioniques	Digestive	Produits de nettoyage	Irritation modérée : troubles digestifs. Risque de fausse route respiratoire en cas de production de mousse (prise de liquide associée, vomissements provoqués)	Symptomatique
Térébenthine (essence de)	Digestive, respiratoire	Diluant de peinture. Solvant	Irritation : troubles digestifs, hématurie (irritation de l'arbre-urinaire) Dépression du système nerveux central : syndrome ébrieux, puis coma Convulsions Pneumopathie d'inhalation	Symptomatique
Tétra- chloréthylène (perchlor- éthylène)	Digestive, respiratoire	Solvant. Détachant textile	Irritation : troubles digestifs Dépression du système nerveux central : syndrome ébrieux, puis coma Troubles de l'excitabilité cardiaque	Symptomatique
Tétrachlorure de carbone	Digestive, respiratoire	Solvant. Dégraissant Autrefois, extincteur d'incendie	Dépression du système nerveux central : syndrome ébrieux, puis coma (ces signes initiaux peuvent manquer) Hépatite cytolytique Nécrose tubulaire rénale	Symptomatique N-acétylcystéine : en prévention des atteintes rénale et hépatique ; poursuivre l'administration, pendant au moins 10 jours

Tableau 193. — Intoxications aiguës par les produits industriels, agricoles ou ménagers. (suite)

TOXIQUE	VOIE D'INTRODUCTION DOSE TOXIQUE	ÉTOLOGIE	CLINIQUE	TRAITEMENT
Thallium	Dose mortelle : 1 g de sel de thallium	Production de semi-conducteurs, de lampes et de lasers Raticide (plus en France) Dépilatoire (plus en France)	Latence : 12 heures à 20 jours Troubles digestifs. Neuropathie périphérique sensitivo-motrice douloureuse. Encéphalopathie. Parfois, neuropathie optique. Alopécie. Folliculite. Bandes unguéales. Hypertension artérielle. Tachycardie. Atteintes hépatique et rénales (rares)	Épuration extra-rénale Bleu de Prusse 250 mg/kg/24 h per os
Tri-chloréthylène	Digestive, respiratoire	Solvant. Dégraissant pour métaux Méprise, suicide Toxicomanie (sniffers)	Irritation : troubles digestifs Dépression du système nerveux central : syndrome ébrieux, puis coma Troubles de l'excitabilité cardiaque Atteintes hépatique et rénale dues à des contaminants des préparations commerciales (par exemple, le tétrachlorure de carbone) Neuropathies périphériques au décours de la phase aiguë quand la préparation contient un produit de dégradation (dichloroacétyle)	Symptomatique
White-spirit : voir Hydrocarbures ci-dessus				

INTOXICATION PAR L'ALCOOL ÉTHYLIQUE

Mortalité < 1 %.

Alcoolémie $\geq 0,5$ g/l : valeur délictuelle en cas de conduite automobile. Alcoolémie entre 0,5 et 1 g/l : baisse du sens critique. Alcoolémie entre 1 et 1,70 g/l : ébriété. Alcoolémie au-dessus de 1,80 g/l : vertiges, vomissements, confusion. Alcoolémie au-dessus de 4 g/l : coma. Alcoolémie au-dessus de 6 g/l : risque mortel.

Voir aussi Alcoolisme aigu, p. 1254.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'état ébrieux.
2. L'aspect vultueux avec hyperhémie conjonctivale.
3. L'instabilité à la marche.
4. L'haleine caractéristique.
5. Les vomissements avec vertiges et nystagmus.
6. Une intoxication massive entraîne un coma avec hypothermie, hypoglycémie et acidose métabolique possibles.

Explorations

1. Dosage d'alcool dans l'air expiré : *alcootest* ou mieux, éthylomètre, plus précis.
2. Dosage de l'alcoolémie par méthode enzymatique ou chromatographie en phase gazeuse.

Principales complications

Hypoglycémie, acidose métabolique, collapsus, stéatose aiguë avec hypertriglycéridémie et hémolyse (syndrome de Zieve), hépatite alcoolique.

Traitement

Réhydratation (perfusions glucosées et bicarbonatées) ; vitaminothérapie B₁ ; réchauffement.

INTOXICATION PAR L'OXYDE DE CARBONE

Le plus souvent domestique et due à l'inhalation d'émanations d'un appareil de chauffage ou d'un chauffe-eau. Gaz incolore, de même densité que l'air, se combinant électivement avec l'hémoglobine pour former un composé assez stable, la carboxyhémoglobine. Le risque d'intoxication aiguë grave apparaît quand la concentration atmosphérique dépasse 500 ppm.

Intoxication chronique. Fumeurs : taux entre 0,4 et 0,8 mmol/l compatibles avec une vie normale. Intoxication professionnelle : tableau n° 64 dans le régime général de la Sécurité Sociale ou n° 40 du régime agricole.

Diagnostic

Basé sur :

1. Les conditions d'apparition du coma, sa nature hypertonique, avec signe de Babinski bilatéral.
2. La précession par des vomissements, des céphalées et des vertiges.

Explorations

Il y a deux types de mesure de l'oxycarbonémie :

1. Dosage de l'oxyde de carbone total : résultats exprimés en ml ou en mmol/l (1 mmol/l = 2,24 ml pour 100 ml) pour 100 ml de sang.

2. Dosage de l'oxyde de carbone fixé à l'hémoglobine : résultats en pourcentage d'hémoglobine transformé en carboxyhémoglobine (HbCO) ; quand le taux d'hémoglobine est normal, 5 % d'HbCO équivalent à, environ, 1 ml pour 100 ml de sang.

L'oxycarbonémie ne rend pas toujours compte de la gravité de l'intoxication, car elle diminue rapidement, après l'arrêt de l'exposition. Sa mesure ne sert qu'à confirmer le diagnostic. Ce sont les manifestations cliniques de l'intoxication qui décident du traitement. Quand les dosages ne sont pas faits rapidement après le prélèvement, la mesure de la carboxyhémoglobinémie sous-estime l'oxycarbonémie ; il faut lui préférer le dosage de l'oxyde de carbone total.

Principales complications

1. Pendant le coma : œdème aigu pulmonaire, nécrose myocardique, évolution vers la décérébration, rhabdomyolyse.

2. Séquelles : coma prolongé, mutisme akinétique, état confusionnel, troubles de la mémoire, troubles du tonus avec formation d'ostéomes.

3. Syndrome post-intervallaire : tableau démentiel, réversible en quelques semaines ou mois, s'installant après quelques jours de retour à la conscience.

Traitement

1. Soustraction à l'atmosphère toxique.

2. Inhalation d'oxygène, au masque, 8 l/min, pour toute suspicion d'intoxication oxycarbonée (ne pas attendre la confirmation par le dosage).

3. Oxygénothérapie hyperbare (2-3 atmosphères), quand des troubles neurologiques (quels qu'ils soient) sont survenus, lorsqu'il y a des signes de souffrance myocardiques à l'électrocardiogramme et pour toute femme enceinte.

4. Le reste du traitement est symptomatique.

INTOXICATIONS PAR LE MERCURE

Plusieurs formes du mercure sont responsables d'effets toxiques différents : mercure métallique, dérivés inorganiques mercuriels et mercuriques, dérivés organiques arylés, alcoylés et alkylés. Intoxication professionnelle : tableau n° 2 des maladies professionnelles dans le régime général de la Sécurité sociale ou n° 12 du régime agricole.

I. MERCURE MÉTALLIQUE

Quelle que soit la voie d'entrée du mercure métallique, il n'est généralement responsable que d'une intoxication bénigne, par des ions mercuriels (voir ci-après). Les intoxications chroniques peuvent être néanmoins sévères.

Complications

Ingestion

Elle ne produit pas d'intoxication systémique. Possibilités de fausses routes, initialement bien tolérées, mais pouvant secondairement se compliquer d'une réaction inflammatoire du parenchyme pulmonaire, si le métal n'est pas rapidement évacué. Exceptionnellement, le mercure ingéré peut être piégé par l'appendice et provoquer une appendicite.

Inhalation

a) L'inhalation aiguë de vapeurs de mercure chauffé entraîne, après quelques heures de latence, une irritation intense des voies aériennes et une alvéolite hémorragique.

b) L'inhalation répétée de vapeurs de mercure est responsable d'une intoxication chronique, dont les principales manifestations sont une encéphalopathie (syndrome cérébelleux et détérioration intellectuelle), une neuropathie périphérique (généralement subclinique), une stomatite et une glomérulonéphrite extra-membraneuse.

c) Le traitement de ces intoxications mercurielles associe des mesures symptomatiques et une chélation (dimercaprol [$3.5 \text{ mg/kg} \times 4.6/\text{jour}$] ou acide dimercaptosuccinique [$10 \text{ mg/kg} \times 3/\text{j}$]).

Injection sous-cutanée

Réaction inflammatoire récidivante au point d'injection. Traitement : exérèse large des tissus contaminés, lorsqu'elle est possible.

Injection intraveineuse

Produit de multiples embols pulmonaires, puis dans tous les tissus ; initialement bien tolérés, ils peuvent secondairement entraîner de multiples réactions à corps étrangers.

Amalgames dentaires

Ils contiennent du mercure qui est partiellement absorbé : ils sont la principale source de mercure inorganique dans la population générale. Les seuls effets nocifs établis de ces amalgames sont locaux : réactions inflammatoires ou allergiques. Aucun effet systémique n'a jamais été démontré.

II. DÉRIVÉS INORGANQUES MERCUREUX OU MERCURIQUES

L'ion mercurique est la forme toxique du mercure. Pour un anion donné, le dérivé mercurieux est moins toxique que le dérivé mercurique.

Complications

1. L'ingestion d'un dérivé inorganique du mercure produit une intense irritation du tube digestif, une nécrose tubulaire rénale, une stomatite et une éruption cutanée. Le traitement de ces intoxications toujours sévères est d'abord symptomatique. Avant la phase anurique, le dimercaprol ($3.5 \text{ mg/kg} \times 4.6/\text{jour}$) et l'acide dimercaptosuccinique ($10 \text{ mg/kg} \times 3/\text{j}$) sont des chélateurs efficaces.

2. L'acrodyne est un syndrome surtout observé chez les enfants intoxiqués par des dérivés mercurieux ou des vapeurs de mercure. C'est une atteinte des mains et des pieds (qui sont rouge-violacé, moites, froids, oedématisés et douloureux avec une desquamation en grands lambeaux). S'y associent des troubles du comportement (apathie, irritabilité), des sueurs profuses, une hypertension artérielle et une tachycardie sinusale. Elle justifie une chélation selon les modalités indiquées ci-dessus.

III. DÉRIVÉS ORGANIQUES DU MERCURE

Pour la population générale, la principale source de mercure (méthylmercure) est alimentaire : les gros poissons carnivores en contiennent des quantités notables. Les dérivés alcoxyalkylés et arylés se comportent comme des dérivés

alkylés, lorsqu'ils sont absorbés par voie percutanée et comme des dérivés inorganiques, quand ils sont ingérés.

Complications

Les dérivés alkylés sont responsables d'encéphalopathies très sévères, souvent mortelles. L'acide dimercaptosuccinique et le dimercaptopropane sulfonate sont des chélateurs efficaces.

INTOXICATION PAR LE PLOMB

Syn : saturnisme. Intoxication aiguë exceptionnelle (ingestion de sels ou d'oxydes de plomb). Saturnisme chronique : une contamination par le plomb doit être systématiquement recherchée chez les individus qui appartiennent à une population à risque :

1. Chez l'adulte, l'origine est généralement professionnelle, (et rarement sévère, grâce à la surveillance médicale systématique des travailleurs).

2. Chez l'enfant, la cause habituelle est l'ingestion d'écailles ou de poussières de peintures riches en plomb (tous les bâtiments construits avant 1950 peuvent en contenir).

3. À tout âge : une intoxication peut résulter de la résidence dans une région où l'eau distribuée contient une concentration élevée de plomb ($> 50 \mu\text{g/l}$) ou en est susceptible (eau faiblement minéralisée et habitat ancien) ; plus rarement une source environnementale peut être en cause : logement situé à proximité d'une entreprise productrice ou utilisatrice de plomb.

Intoxication professionnelle : tableau n° 1 des maladies professionnelles dans le régime général de la Sécurité sociale ou n° 18 du régime agricole.

Diagnostic

1. Intoxication aiguë : troubles digestifs, hépatite cytolytique, hémolyse et parfois, atteinte tubulaire rénale, discrète ou modérée.

2. Intoxication chronique : longue latence clinique. Les premières manifestations ne sont pas spectaculaires et n'ont aucun caractère spécifique : asthénie, fatigabilité, céphalées, vagues douleurs abdominales, constipation, difficultés mnésiques et de concentration, insomnie, irritabilité, idées dépressives, diminution de la libido ; chez les enfants, apathie, stagnation du développement psychomoteur.

3. Les manifestations classiques de l'intoxication correspondent à des contaminations massives et/ou très prolongées : encéphalopathie convulsivante, neuropathies périphériques, crises douloureuses abdominales paroxystiques (coliques de plomb), atteinte rénale tubulaire et glomérulaire, crises de goutte, anémie modérée avec sidéroblastes médullaires et parfois des hématies à ponctuations basophiles.

Explorations

1. La *plombémie* est normalement inférieure à $100 \mu\text{g/l}$, dans la population générale.

a) Chez l'enfant, il est nécessaire de rechercher une source de plomb quand elle dépasse ce seuil. Une évaluation de l'intoxication dans une structure médicale spécialisée est nécessaire à partir de $250 \mu\text{g/l}$; dès $450 \mu\text{g/l}$, il est urgent d'entreprendre un traitement chélateur (parfois même en deçà) ; à partir de $700 \mu\text{g/l}$, le risque de complications graves est élevé.

b) Chez l'adulte, en milieu de travail, il est impératif d'interrompre l'exposition au plomb quand la plombémie atteint $400 \mu\text{g/l}$ (réglementairement, dès $300 \mu\text{g/l}$ chez les femmes).

2. La *protoporphyrine-zinc intra-érythrocytaire* est normalement inférieure à 3 µg/g d'hémoglobine chez les personnes qui ne sont pas exposées au plomb. Elle ne s'élève que lorsque la plombémie atteint 150-250 µg/l (elle n'est donc pas adaptée au dépistage du saturnisme chez l'enfant) ; elle est également augmentée en cas de carence martiale, ce qui est souvent une interférence gênante chez le jeune enfant.

3. L'*acide delta-aminolévulinique* urinaire ne s'élève que lorsque la plombémie atteint 350-400 µg/l ; c'est donc un test peu sensible ; ses indications réelles sont aujourd'hui peu nombreuses.

4. La *plomburie provoquée* est le meilleur indicateur de la dose interne de plomb biologiquement active ; son principal intérêt pratique est de déterminer l'intérêt du traitement chélateur.

Traitement

1. Identification et éradication des sources de plomb quand la contamination est extra-professionnelle. Analyse du poste de travail et prise en compte de l'hygiène individuelle de l'intoxiqué pour identifier le mode de contamination et apporter les mesures correctives adaptées.

2. Chélation par l'EDTA calcicodisodique (1 g/j en perfusion IV) et/ou l'acide dimercaptosuccinique (10 mg/kg, 3 fois par jour, per os).

ARMES CHIMIQUES

Leur usage est en principe interdit par les conventions internationales. Il existe cependant une crainte concernant le risque d'utiliser des agents chimiques qui ne sont pas nécessairement des armes chimiques, dans un but terroriste. Cette reconnaissance d'un risque chimique de nature terroriste non limité aux armes chimiques figure dans la circulaire SGDN 700 qui dicte la doctrine nationale établissant la réponse de la défense civile et du système de santé vis-à-vis d'un tel risque.

La probabilité d'utilisation terroriste d'agents chimiques est basée sur trois faits : 1. L'efficacité des armes chimiques a été démontrée : une tonne d'explosif classique blesse ou tue 4,9 personnes, une tonne de munition chimique blesse ou tue 11,5 personnes, une tonne d'ypérite blesse ou tue 36,4 personnes.

2. Leur utilisation dans un cadre d'acte terroriste. En effet, l'utilisation lors de guerres entre États a été, partiellement, limitée en raison du risque de représailles. Mais les représailles deviennent impossibles lors d'une action terroriste qui implique des individus dilués dans la population générale.

3. De nombreux produits qui ne sont pas des armes chimiques sont des agents crédibles en raison de leur toxicité et de leur disponibilité. Ils peuvent être achetés comme produit pur et sous forme concentrée partout à travers le monde. C'est ainsi que le chlore et le cyanure ont soit été utilisés, soit fait l'objet de saisies lors d'opérations anti-terroristes.

Les armes chimiques sont présentées ici selon la classification militaire. Il faut cependant remarquer la difficulté d'une telle classification. Ainsi l'ypérite, classée parmi les agents létaux, cause essentiellement des brûlures cutanéomuqueuses, mettant le combattant hors service pendant des semaines, voire des mois, alors même que le taux de mortalité immédiate est réduit. L'utilisation d'un agent chimique lors de l'acte de contre-terrorisme à l'opéra de Moscou laisse penser que des morphinomimétiques actifs par inhalation pourraient aussi être utilisés. De tels agents ne font pas partie des armes chimiques reconnues.

I. AGENTS LÉTAUX

1. Le *phosgène* est un gaz suffocant à odeur de foin coupé, responsable d'œdème aigu du poumon caustique (voir Phosphogène dans le tableau 193, p. 1291).

2. L'*acide cyanhydrique* est volatil ; il n'est utilisable qu'en milieu clos (voir Acide cyanhydrique dans le tableau 193, p. 1291).

3. L'*ypérite*, ou *gaz moutarde*, est un vésicant, produisant des brûlures cutanées, des muqueuses oculaires et des voies respiratoires, de constitution lente. Les lésions cutanées prédominent au niveau des plis ; une dépression médullaire est observée, après quelques jours, dans les formes graves.

Le traitement est symptomatique (antalgiques, antibiotiques). La décontamination cutanée est réalisée par application d'une poudre adsorbante, suivie d'un abondant lavage à l'eau.

II. AGENTS NEUROTOXIQUES

Soit curares, soit anticholinestérasiques organophosphorés (voir Insecticides organophosphorés, dans le tableau 193, p. 1291).

III. AGENTS NEUTRALISANTS

1. Les lacrymogènes, irritants, sont utilisés comme « agents anti-émeute » ; au cours des dernières décennies, leur emploi en tant qu'armes d'autodéfense s'est beaucoup répandu.

2. Les aérosols de défense commercialisés en France contiennent généralement de l'ortho-chlorobenzylidène-malononitrile. C'est un irritant qui ne produit que des lésions bénignes et transitoires quand il est employé à distance, dans un endroit bien ventilé. En cas de contact direct ou d'utilisation en espace clos, il peut être responsable de brûlures sévères, d'un bronchospasme, voire d'un œdème pulmonaire lésionnel, et de séquelles fonctionnelles respiratoires en cas d'exposition prolongée à des concentrations élevées.

Le traitement des effets de ce gaz est symptomatique. Il comporte toujours une décontamination cutanée et oculaire à l'eau. Ce rinçage entraîne toujours une exacerbation de la sensation de brûlure, parce qu'il facilite la dissociation de l'ortho-chlorobenzylidène-malononitrile ; cet effet est transitoire et ne doit pas faire arrêter le lavage qu'il faut poursuivre au moins 10 minutes.

IV. INTOXICATIONS ALIMENTAIRES

TOXI-INFECTIONS ALIMENTAIRES

De nombreux germes peuvent être en cause. La plupart d'entre elles sont à expression digestive (voir p. 583). On distingue les intoxications où les troubles observés sont dus à des toxines préformées par l'animal consommé (tétro-dontoxine), ou stockées par lui (saxitoxine, acide okadaïque, acide domoïque, ciguatoxine...), ou encore, produites lors de la prolifération du germe dans l'aliment (staphylocoques, botulisme, histamine), des infections où les troubles résultent de la prolifération du germe dans l'organisme (salmonelles). Le tableau 194 résume les principales toxi-infections alimentaires.

Tableau 194. — Toxi-infections alimentaires.

AGENT CAUSAL	ÉTIOLOGIE	SIGNES CLINIQUES	TRAITEMENT
Acide domoïque	Bivalves marins contaminés par un dinoflagellé (<i>Nitzschia pungens</i>)	Troubles digestifs Détérioration intellectuelle persistante	Symptomatique
Acide okadaïque, dinophysotoxines, pectenotoxines, yessotoxines	Bivalves marins contaminés par des dinoflagellés du type <i>Dinophysis</i>	Gastro-entérite Diagnostic par identification de la toxine dans les coquillages	Symptomatique
Ciguatoxine (+ maïtotoxine)	Poissons de mer contaminés par les toxines secrétées par un dinoflagellé (<i>Gambierdiscus toxicus</i>)	Troubles digestifs. Paresthésies. Dysesthésies (en particulier, thermiques). Asthénie persistante Diagnostic par identification de la toxine dans les poissons	Symptomatique
Brévétotoxines	Bivalves marins contaminés par des dinoflagellés du genre <i>Gymnodinium</i>	Troubles digestifs Bradycardie Paresthésies. Ataxie cérébelleuse	Symptomatique
Clostridium botulinum (toxine botulinique) (voir p. 760)	Conserves et charcuteries artisanales. Plus rarement, poissons	Troubles oculaires (ptosis, diplopie), dysphagie, constipation. Parésies (en particulier, respiratoires) Diagnostic par recherche de toxine et toxinotypie sur aliments, liquide gastrique, plasma	Symptomatique Sérothérapie rarement nécessaire
Clostridium perfringens (toxine formée dans l'intestin)	Aliments contaminés	Diarrhée brève et isolée, 8-12 heures après le repas contaminant. Pas de fièvre Diagnostic par analyse bactériologique des aliments et des selles	Symptomatique

Tableau 194. — Toxi-infections alimentaires. (suite)

AGENT CAUSAL	ÉTIOLOGIE	SIGNES CLINIQUES	TRAITEMENT
Histamine	Poissons riches en histidine (thon, maquereau...) décarboxylée par la pullulation microbienne, du fait d'une mauvaise conservation	Troubles digestifs. Vasodilatation. Rash cutané Diagnostic par dosage de l'histamine dans le poisson	Antihistaminique
Salmonelles Shigelles (voir p. 774)	Toxi-infection dues à la consommation de produits contaminés : viande, œufs, laitages, légumes souillés	Troubles digestifs retardés (incubation de 12-24 h). Fièvre. Risque de déshydratation et de collapsus Diagnostic par analyse bactériologique et sérotypie sur les aliments et les selles	Symptomatique Rééquilibration hydro-électrolytique Antibiothérapie
Saxitoxine	Bivalves marins contaminés par des dinoflagellés du type <i>Gonyaulax</i>	Paresthésies péri-buccales et des extrémités. Troubles digestifs. Parfois, parésies et paralysies Diagnostic par identification de la toxine dans les coquillages	Symptomatique
Staphylocoques (toxine)	Toxi-infection par produits contaminés (le plus souvent par contact humain)	Troubles digestifs très précoces. Pas de fièvre. Risque de déshydratation et de choc Diagnostic par analyse bactériologique des aliments	Symptomatique Rééquilibration hydro-électrolytique
Tétrodon toxine	Tétrodon mal préparé (certaines parties du poisson contiennent la toxine)	Paresthésies. Troubles digestifs. Parésies, paralysies. Hypotension, bradycardie. Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire Intoxication rapidement mortelle en l'absence de réanimation adaptée	Symptomatique

INTOXICATIONS PAR LES CHAMPIGNONS

Tableau 195. — Intoxications par les champignons.

CHAMPIGNONS TOXIQUES	TOXINES	SIGNES CLINIQUES	TRAITEMENT
Amanite phalloïde Amanite printanière Amanite vireuse Lépiotes brunes Galères	Amatoxines, principalement alpha-amanitine	<i>Syndrome phalloïdien</i> Incubation de 6-48 heures Syndrome cholériforme (possibilité de collapsus et d'anurie). Hépatite cytolytique sévère. Parfois, atteinte tubulaire rénale	Symptomatique Respecter la diarrhée qui est très riche en toxine Réhydratation Transplantation hépatique dans les formes fulminantes
Amanite panthère Amanite tue-mouches	Acide iboténique Muscimol Muscazone	<i>Syndrome myco-atropinien</i> (ou <i>panthérinien</i>) Incubation courte, de 30 minutes à 3 heures Agitation, confusion, délire, hallucinations, tachycardie, mydriase, hypersudation	Symptomatique
Amanita proxima Amanita smithiana	Acide 2-amino-4,5- hexadiénoïque	<i>Syndrome proximien</i> Troubles digestifs précoces. Cytolyse hépatique modérée. Néphropathie tubulo- interstitielle aiguë survenant 1 à 4 jours après la prise ; de bon pronostic	Symptomatique
Clitocybes blancs Inocybes (certains)	Muscarine	<i>Syndrome muscarinien</i> (ou <i>sudorien</i> ou <i>cholinergique</i>) Incubation de 15 minutes à 2 heures Hyperparasymphico- tonie : sueurs profuses, myosis, bradycardie, dyspnée, vomissements et diarrhée, hypersalivation	Symptomatique. Atropine (seulement en cas d'intoxication sévère)
Clitocybe à bonne odeur	Acides acroméliques	<i>Syndrome acromélagien</i> Fourmillements puis sensation de brûlure des mains et des pieds, apparaissant 24 heures après la prise, accompagnés d'un érythème et d'un œdème local et évoluant par crises déclenchées par la chaleur ou la position déclive	Symptomatique

Tableau 195. — Intoxications par les champignons. (suite)

CHAMPIGNONS TOXIQUES	TOXINES	SIGNES CLINIQUES	TRAITEMENT
Coprins (coprin noir d'encre et coprin micacé)	Coprine	<i>Syndrome coprinien</i> La coprine a un effet antabuse, entraînant une intolérance à l'alcool, pendant 5-10 jours, après le repas Toute prise d'alcool provoque une vasodilatation intense et une chute tensionnelle	Pas d'alcool Traitement symptomatique de l'effet antabuse
Cortinaires roux	Orellanine	<i>Syndrome orellanien</i> Très longue période de latence (3-20 jours) Néphropathie tubulo-interstitielle, responsable d'une insuffisance rénale définitive	Épuration extra-rénale Greffe
Entolome livide Clitocybe de l'olivier Tricholome tigré Certaines espèces d'agarics, de bolets, de clavaires, de lactaires, de pleurotes, de russules, de sclérodermes...	Diverses substances irritantes	<i>Syndrome résinoidien</i> Troubles digestifs précoces (quelques heures après l'absorption)	Symptomatique
Gyromitres	Gyromitrine	<i>Syndrome gyromitrien</i> Latence de 2 à 50 heures Troubles digestifs. Hépatite cytolytique (modérée). Hémolyse (modérée). Convulsions	Symptomatique Vitamine B ₆ (les convulsions sont pyridoxino-dépendantes)
Morille	Non identifiée	<i>Syndrome cérébelleux</i> Survenue 6-12 heures après la consommation d'une grande quantité de morilles Tremblements, vertiges, troubles de l'équilibre, troubles de l'accommodation Guérison spontanée en une douzaine d'heures	Symptomatique
Paxille enroulé	Non identifiée	<i>Syndrome paxillien</i> Latence de 1 à 2 heures Douleurs abdominales, vomissements diarrhée. Hémolyse	Symptomatique

Tableau 195. — Intoxications par les champignons. (suite)

CHAMPIGNONS TOXIQUES	TOXINES	SIGNES CLINIQUES	TRAITEMENT
Pleurote en oreille	Non identifiée	<i>Encéphalopathie convulsivante</i> décrite seulement chez des insuffisants rénaux Apparition quelques jours à 3 semaines après consommation des champignons Tremblement, dysarthrie, myoclonies, convulsions, coma Régression en 1-4 semaines ; séquelles neurologiques possibles	Symptomatique
Polypore rutilant	Acide polyporique	Encéphalopathie Troubles digestifs précoces, cytolyse hépatique modérée, sommolence, ataxie, vertiges, troubles de la vision Persistance pendant quelques jours	Symptomatique
Psilocybes, Conocybes, Panaeolus	Psilocybine Psilocine	<i>Syndrome narcotinique</i> Latence de 30 minutes à 3 heures. Délire, hallucinations	Symptomatique
Tricholome équestre Russula subnigricans	Non identifiée	Rhabdomyolyse intense, dose-dépendante, survenant après plusieurs repas successifs Atteinte myocardique possible	Symptomatique

V. INTOXICATIONS PAR ANIMAUX VENIMEUX

Tableau 196. — Intoxications par animaux venimeux.

ESPÈCE	SIGNES CLINIQUES	TRAITEMENT
Anémones de mer, méduses, physalies	Signes locaux : urticaire, brûlures, phlyctènes, éruptions récurrentes, cicatrices pigmentées Signes systémiques (rares avec faune européenne) : paresthésie, myalgies, parésies, troubles hémodynamiques	Localement : rinçage à l'eau de mer, sans frotter ; neutralisation à l'alcool ; nouveau rinçage ; traitement antiseptique + corticoïde local
Araignées Lactrodes	Toutes les araignées métropolitaines, sauf une (<i>L. mactans tredecimguttatus</i>), ne sont responsables que d'effets locaux (érythème, œdème, douleur, nécrose) Les lactrodes produisent des douleurs locales retardées (avec érythème, œdème, puis nécrose) et des signes systémiques : myalgies et contractures musculaires, paresthésies, hyperesthésie, hypertension artérielle, troubles digestifs	Antisepsie locale Prophylaxie antitétanique Sérothérapie spécifique Traitement symptomatique
Hyménoptères : abeilles, guêpes, frelons	Signes locaux : érythème, œdème, douleur Accidents systémiques allergiques (les plus fréquents) : œdème de Quincke, bronchospasme, collapsus Accidents systémiques toxiques (> 100 piqûres) : troubles digestifs, encéphalopathie, hémolyse, rhabdomyolyse, nécrose tubulaire rénale	Localement : extraction de l'aiguillon, désinfection, inactivation du venin (chaleur) Accidents allergiques : adrénaline, en cas de choc ; corticoïdes, remplissage vasculaire Accidents toxiques : traitement symptomatique
Scorpions exotiques	Signes locaux (douleurs, phlyctènes, œdème) Signes neurologiques (angoisse, céphalées, coma, convulsions) Signes digestifs. Troubles hémodynamiques. Troubles de la conduction et de l'excitabilité cardiaques. Hypersécrétion exocrine. Fasciculations, myoclonies. Pancréatite	Antisepsie locale Prophylaxie antitétanique Sérothérapie spécifique (10 à 50 ml) Traitement symptomatique
Scorpions français métropolitains	Effets locaux minimes	Symptomatique

Tableau 196. — Intoxications par animaux venimeux. (suite)

ESPÈCE	SIGNES CLINIQUES	TRAITEMENT
Serpents d'Europe : 1. <i>Vipera aspis</i> : 75 cm, tête triangulaire, crochets écartés d'1 cm ; pupilles verticales, pas de plaques sur la tête, mais écailles. Centre et Sud de la France 2. <i>Vipera berus</i> : 65 à 70 cm, trois plaques sur la tête. Nord de la Loire	Localement : deux morsures crochets séparés de 1 cm En 15-30 minutes : œdème dur, douloureux, donnant issue à une sérosité sanglante ; extension fréquente de l'œdème qui peut atteindre tout un membre et le dépasser Signes généraux (inconstants) : hypotension artérielle, tachycardie, vomissements, diarrhée pouvant évoluer vers le collapsus	Mise au repos. Enlever les garrots éventuels (bijoux). Pas de pose de garrot, pas d'incision, pas d'aspiration, pas de cautérisation. Antisepsie locale. Prophylaxie antitétanique Traitement spécifique par sérum antivenimeux spécifique (Viperfav), par voie IV, si œdème extensif ou signes d'envenimation systémique

Tsunami

VI. AFFECTIONS DUES AUX AGENTS PHYSIQUES

CHALEUR

Certaines des affections induites par le travail en ambiance chaude et par l'exposition aux rayonnements thermiques sont indemnisables au titre des tableaux n° 58, 71 et 71 bis des maladies professionnelles dans le régime général de la sécurité sociale.

Diagnostic

La chaleur est génératrice :

1. De crampes musculaires, d'une sensation d'épuisement, de vertiges et de céphalées ; rhabdomyolyse à l'effort.
2. D'insolation : hyperthermie, céphalées, collapsus, insuffisance rénale, mort par hémorragie cérébrale.
3. L'exposition répétée au rayonnement thermique est un facteur de risque de cataracte.
4. Possibilité de séquelles neurologiques sévères.

Traitement

Transport en milieu frais, immersion dans l'eau froide jusqu'à ce que la température centrale atteigne 38 °C. Pas de stimulants. Perfusions IV salées si pression veineuse basse.

FROID

L'hypothermie abaisse considérablement la consommation d'oxygène de l'organisme. Elle s'observe lors des immersions prolongées, dans certains comas toxiques, lors de sommeil en atmosphère froide.

Diagnostic

1. Au-dessous de 33 °C : perte de conscience, bradypnée, vasoconstriction cutanée, bradycardie sinusale, onde J à l'électrocardiogramme.
2. Au-dessous de 28 °C : collapsus, risque de fibrillation ventriculaire.
3. Au-dessous de 15 °C : hémorragies digestives, arrêt circulatoire.

Traitement

Bains chauds lors des hypothermies par immersion. Couverture d'amiante. Circulation extra-corporelle proposée en dessous de 25°.

HYPERBARIE ET BAROTRAUMATISMES

Travail sous pression lors de creusées de tunnels, plongée sous-marine, oxygénothérapie hyperbare, exploration spatiale. Certaines des affections induites par le travail en milieu hyperbare sont indemnisables au titre du tableau n° 29 des maladies professionnelles dans le régime général de la sécurité sociale.

Diagnostic

1. Douleurs articulaires pendant la décompression.
2. Embolies gazeuses. La symptomatologie dépend de l'organe qu'elles atteignent ; apparition, par ordre de gravité, de courbatures, de suffocation et de collapsus, d'atteintes neurologiques diverses (scotome scintillant, état pseudo-ébrio, vertige de Ménière, engourdissement des membres et même paraplégie).

3. Lésions auriculaires allant des bourdonnements d'oreille aux ruptures de tympan.

4. Augmentation de la pression partielle des gaz :

a) Narcose azotée, lorsque la pressurisation à l'air est supérieure à 3 atmosphères.

b) Intoxication par l'oxygène : paralysie respiratoire, effets neurotoxiques, trémulations, anxiété, nausées, hallucinations auditives, accès lipothymiques et crises convulsives (habituelles lors d'inhalation d'oxygène pendant 30 minutes sous 4 atmosphères).

c) Modification de la teneur en CO_2 : l'augmentation de la teneur en CO_2 majore la toxicité de l'oxygène et la narcose azotée ; les troubles dus à l'hypercapnie (sommolence, sueurs) surviennent à partir d'un taux de CO_2 dans l'atmosphère de l'ordre de 1,5 %.

Traitement

Embolies gazeuses par accidents de décompression (plongée sous-marine) : caisson hyperbare et décompression lente.

MAL DES MONTAGNES

1. Mal aigu des montagnes : dû à la raréfaction de l'oxygène, hyperventilation (hypocapnie et alcalose) avec tachycardie, malaise, céphalées et insomnie.

2. Mal chronique des montagnes (syn : maladie de Monge). Il s'agit d'une surcompensation à l'hypoxie : polyglobulie, augmentation de l'hématocrite, diminution du volume plasmatique, hyperactivité de la moelle osseuse avec hyperostéolyse.

3. Œdème pulmonaire : chez les sujets demeurant 1 ou 2 jours au-dessus de 3 000 m et aussi chez certains montagnards descendant à basse altitude. L'œdème survient de 6 à 36 heures après l'arrivée. La montée ou la descente par paliers évitent cet accident.

IRRADIATIONS

Certaines des affections induites par l'exposition professionnelle à des rayonnements ionisants sont indemnisables au titre du tableau n° 6 des maladies professionnelles dans le régime général de la sécurité sociale et n° 20 dans le régime agricole.

I. IRRADIATION AIGUË GÉNÉRALISÉE

Trois circonstances : a) accidentelles (accidents de centrales nucléaires) ; b) militaires (bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki) ; c) thérapeutiques (notamment conditionnement des greffes de cellules souches hématopoïétiques).

Dose létale : 100 % pour 6,5 Gy, 50 % en 1 mois pour 4,50 Gy, 10 % en 3 mois pour 3 Gy (1 Gy = 100 rads, 1 rad = 100 ergs/g de matière irradiée).

Complications

Érythème ou brûlures cutanées, mucite oro-pharyngée, vésicale, digestive (météorisme avec vomissements et diarrhée), sialose, parotidite aiguë, pneumopathie aiguë interstitielle, hépatite cytolytique, maladie veino-occlusive du foie, myocardiopathie, signes hémorragiques, aplasie médullaire, alopecie.

Traitement

1. Accident de centrales : prévention de la fixation d'isotopes d'iode par les populations éventuellement contaminées par comprimés d'iodure de potassium (1 comprimé de 100 mg). Décontamination (peau, vêtements).

2. Greffe de moelle osseuse si irradiation à doses létales et pas de lésion viscérale majeure (brûlures, lésions pulmonaires...).

II. IRRADIATIONS LOCALISÉES OU RÉPÉTÉES

Produites principalement lors de traitements radiothérapeutiques.

Complications

Disparition de la spermatogenèse, stérilité chez la femme, hypoplasie médullaire, ulcérations digestives, radiolésions cutanées, radiocancers, radioleucoses.

ÉLECTROCUTIONS

La gravité des lésions induites dépend de la conductibilité (plus grande en contact avec l'eau), de la zone de passage du courant (plus dangereux si les deux pôles sont de part et d'autre du corps que s'il s'agit d'un pied et du sol par exemple), de la durée du contact, de l'intensité du courant ; un courant alternatif de 250 V peut être fatal.

Diagnostic

Basé sur :

1. Les manifestations immédiates : tétanisation avec possibilité de fractures, nécroses cutanées et profondes ; collapsus avec arrêt respiratoire, insuffisance coronarienne aiguë, fibrillation ventriculaire.

2. Les manifestations retardées : paraplégie flasque avec anesthésie durant 24 heures, convulsions, myosite traumatique (douleurs thoraciques et scapulaires), infarctus du myocarde.

Traitement

1. Soustraire immédiatement la victime au courant après avoir coupé celui-ci ou après protection des sauveteurs (gants de caoutchouc, linge épais et sec ou journaux).

2. Prévention : emploi de gants de caoutchouc et de chaussures isolantes dans les travaux de circuits électriques.

NOYADES

1/5 des accidents mortels. Distinguer la syncope d'immersion sans inhalation d'eau de la noyade proprement dite.

Diagnostic

1. En eau douce : anoxie, inondation alvéolaire, hémodilution, hémolyse massive, fibrillation ventriculaire.

2. En eau de mer : anoxie, hémococoncentration avec hypervolémie et œdème pulmonaire, puis rapidement collapsus et bradycardie extrême.

Traitement

1. Syncope d'immersion : soustraire du milieu aquatique le plus vite possible et entreprendre massage cardiaque externe, respiration assistée, réchauffement.

2. Noyade vraie : évacuation de l'encombrement oro-pharyngé par position tête en bas, intubation trachéale, aspiration bronchique puis ventilation assistée, massage cardiaque externe, défibrillation si nécessaire.

Réanimation

par B. Plaud

TRANSPORT DES MALADES EN DÉTRESSE

Tout malade ou blessé en état de détresse respiratoire, circulatoire, chirurgicale ou neurologique peut être transporté dans un service de réanimation, par les services d'aide médicale urgente.

Selon les cas, le transfert est dit primaire s'il concerne un sujet en situation d'urgence vitale en dehors d'un établissement de soins (voie publique, domicile notamment). Il est dit secondaire si un sujet en détresse vitale est dans un établissement de soins doit être transféré dans un autre établissement.

I. TRANSFERT PRIMAIRE

Chaque département dispose d'un centre d'appel pour les urgences, dit centre 15. La régulation médicalisée des appels permet une adéquation des moyens mis en œuvre : médecin, ambulance simple, unité mobile hospitalière d'un service mobile d'urgence et de réanimation (SMUR). Le SMUR assure en permanence une prise en charge médicalisée et dans un délai court des urgences vitales. Il répond à la conception française de « l'hôpital qui se déplace vers le sujet », à l'opposé de celle qui prévaut en Amérique du Nord où c'est « le sujet qui va vers l'hôpital ».

Le centre 15 peut être appelé par des particuliers. Il collabore avec les pompiers qui interviennent en premier secours sur les accidents ou incidents mettant en cause des personnes sur la route, la voie publique, dans les lieux publics ou privés.

II. TRANSFERT SECONDAIRE

Le transfert (routier ou aérien) est assuré par les mêmes équipes, mais à l'initiative du corps médical en charge du patient en détresse, et avec l'accord du service médical destinataire.

III. NOUVEAU-NÉS ET PETITS ENFANTS

Le transport des nouveau-nés et des petits enfants en détresse vitale est généralement assuré par des équipes spécialisées (SMUR pédiatriques). Ces équipes sont tantôt autonomes (cas de Paris et la région parisienne), tantôt dépendantes d'un service de néonatalogie de CHU (cas général en province), ou parfois rattachées à un SMUR « adulte ». Les modalités d'appel sont identiques aux précédentes, selon qu'il s'agit d'un transfert « primaire » ou « secondaire ».

Voir Conduite à tenir en présence d'un nouveau-né en détresse vitale, p. 1415.

ÉTATS DE CHOC

État circulatoire dans lequel la perfusion tissulaire est insuffisante.

1. Cardiogénique : infarctus du myocarde, embolie pulmonaire massive, tamponnade, troubles du rythme majeurs.

2. Hypovolémique : hémorragies, brûlures étendues, déshydratation majeure par vomissements, diarrhée, déshydratation aiguë du nourrisson.

3. Infectieux : septicémies à bacilles Gram négatif, par libération d'endotoxines (voir Choc infectieux, p. 763) ou d'exotoxines staphylococciques (voir Choc exotoxinique staphylococcique, p. 762).

4. Divers : choc anaphylactique (voir p. 1287), anesthésie, section médullaire, lésions intestinales occlusives ou ischémiques, rhabdomyolyse aiguë (syndrome de Bywaters) et hémolyse aiguë massives, électrocution, hypothermie, noyade.

Diagnostic

1. Chute de la pression artérielle maximale au-dessous de 80 mmHg (en fait varie avec l'état tensionnel antérieur et les mécanismes de compensation).

2. Stade initial de bas débit cardiaque : baisse de la diurèse, tachycardie, baisse de la pression artérielle, baisse de la température cutanée.

3. Stade de choc confirmé : débit urinaire inférieur à 20 ml/h, peau froide, moite et marbrée, troubles psychiques, acidose métabolique, parfois syndrome hémorragique (coagulation intravasculaire disséminée).

4. Diagnostic étiologique : valeur du frisson pour le diagnostic de choc septique, de la douleur pour l'infarctus du myocarde. Chez le vieillard et le nourrisson une augmentation des pertes insensibles peut être à l'origine d'un choc.

Explorations

1. Électrocardiogramme (infarctus du myocarde, troubles du rythme).

2. Radiographie du thorax (œdème pulmonaire associé).

3. Hémogramme (hémorragies).

4. Gaz du sang (hypoxémie et hypocapnie dans l'embolie pulmonaire).

5. Hémocultures (choc septique).

6. L'échocardiographie au lit du malade oriente vers l'origine cardiogénique ou non du choc, et, dans la première éventualité, précise si l'atteinte cardiaque observée concerne le péricarde (tamponnade), le myocarde (infarctus ou cardiomyopathie) ou les valves.

7. Cathétérisme au lit du malade par sonde de Swan Ganz et ponction artérielle permettant de mesurer de façon répétée les pressions de remplissage, le débit cardiaque, les résistances artérielles systémiques et pulmonaires.

Traitement

Guidé en permanence par la surveillance hémodynamique et électrocardioscopique ainsi que par la surveillance de la diurèse horaire recueillie par sonde vésicale.

1. Remplissage vasculaire. Il est parfois nécessaire d'obtenir une pression capillaire pulmonaire de 15 à 18 mmHg pour normaliser le débit cardiaque.

2. Vasopresseurs : dopamine, dobutamine, parfois associées. Adrénaline.

3. Traitement étiologique essentiel.

RÉANIMATION DES ÉQUILIBRES VITAUX

Tableau 197. — Réanimation en cas d'atteinte d'une fonction vitale.

FUNCTION VITALE	PERTURBATION	EXAMEN CLINIQUE	EXAMENS DE LABORATOIRE UTILES	TRAITEMENT
L'équilibre respiratoire (voir p. 529)	Hypoxémie. Hypercapnie ou hypocapnie	Ventilation : rythme, amplitude. Spirométrie. État de conscience. Cyanose. Auscultations pulmonaire, cardiaque. Examen neurologique	Pression partielle en O ₂ en CO ₂ (PaO ₂ , PaCO ₂). Saturation d'oxyhémoglobine (SaO ₂). Bicarbonates, pH. Parfois : recherche d'une méthémoglobinémie ou d'une carboxyhémoglobinémie	Assurer la liberté des voies aériennes. Assurer une bonne oxygénation : oxygène par sonde nasale. Si obubulation, coma ou paralysie respiratoire, ventilation assistée au masque ou intubation trachéale
L'équilibre circulatoire (voir États de choc, ci-dessus)	Hypotension artérielle, marbrures, troubles de la conscience Arrêt circulatoire	Pression artérielle. Pression veineuse. Auscultations cardiaque et pulmonaire	Groupe sanguin, ECG, hématoците, mesure de la volémie, kaliémie, calcémie. Parfois : exploration hémodynamique invasive ou non	Rétablissement d'une masse sanguine efficace. Analyse et correction des troubles du rythme cardiaque. Médicaments inotropes et vasopresseurs (dopamine, dobutamine, noradrénaline, adrénaline)
Les fonctions excrétoires (voir p. 850)	Insuffisance rénale aiguë	Absence de signes de circulation : absence de signe de vie et absence de pouls carotidien ou fémoral Pression artérielle. Recherches de pertes digestives. Interrogatoire (toxiques, infections)	Aucun dans l'immédiat. Analyse du tracé au cardioscope Créatinine, ionogramme sanguin et urinaire, pH	Massage cardiaque externe, défibrillation, oxygénation, adrénaline
L'hémostase (voir pp. 672 et 675)	Tendance hémorragique ou thrombotiques	Hémorragies cutanéo-muqueuses	Temps de saignement, temps de céphaline activée, fibrinogène, taux de prothrombine, produits de dégradation du fibrinogène. Hémogramme. Parfois : médullogramme	Intoxication par héparine : protamine ; intoxication par dicoumariniques : vitamine K. Thrombopénie (voir p. 675). Hémophilie (voir p. 736). Coagulation intravasculaire (voir p. 738). Insuffisance hépatocellulaire grave (voir p. 627). Fibrinolyse (voir p. 738). Si hémorragie digestive, toujours penser à une lésion chirurgicale

Tableau 197. — Réanimation en cas d'atteinte d'une fonction vitale. (suite)

FONCTION VITALE	PERTURBATION	EXAMEN CLINIQUE	EXAMENS DE LABORATOIRE UTILES	TRAITEMENT
L'équilibre hydro-électrolytique (voir Chapitre Principaux troubles hydro-électrolytiques de l'adulte pp. 877 et suivantes)	Déshydratation extracellulaire (pertes de sodium ou de plasma)	Pression artérielle basse. Pression veineuse basse Pli cutané. Chercher diarrhée ou fuite sodée urinaire (diurétique) ou sudorale	Protides, hématoците, natrémie, kaliémie, glycémie, osmolarité du plasma et des urines, ionogramme urinaire, calcémie	Apport de cristalloïdes et colloïdes (voir Succédanés du plasma, p. 288)
	Déshydratation intracellulaire (pertes d'eau)	Langue sèche. Hyperthermie. Chercher polyurie ou insuffisance d'apport d'eau		Apports hydriques
	Hyper-hydratation extracellulaire (inflation sodée)	Hypertension artérielle. Œdème aigu du poumon. Parfois œdèmes		Régime désodé ; diurétiques
	Hyper-hydratation globale (inflation sodée + hypotonie plasmatique)	Œdèmes. Parfois troubles de la conscience, convulsions		Restriction hydrosodée ; diurétiques ; tonocardiaques si insuffisance cardiaque

Gynécologie

par A. Gompel

LEUCORRHÉES

Écoulement non sanglant provenant des cavités génitales.

Diagnostic

1. L'hyperdesquamation physiologique engendre une leucorrhée blanche sans signe inflammatoire ne nécessitant aucun traitement.

2. Seules les infections vulvo-vaginales (voir ci-dessous) donnent des signes inflammatoires : démangeaisons, sensations de brûlure, dyspareunie, troubles urinaires.

3. Les leucorrhées cervicales sont plus glaireuses et moins liquides, non irritantes sauf en cas de vaginite associée. Principales causes : cervicite, ectopie, ectropion, polype du col, ulcération vénérienne, virale, cancer du col.

4. Les leucorrhées d'origine corporelle et tubaire ont un aspect d'hydrorrhée ou débâcle liquide. Principales causes : fibromyomes utérins, cancer du corps utérin, hydrosalpinx, cancer de la trompe.

INFECTIONS VULVO-VAGINALES

Syn : vulvo-vaginites.

I. FEMME ADULTE

Diagnostic

1. L'aspect des leucorrhées a une valeur d'orientation :

a) leucorrhées blanches, caillottes en cas de candidose vaginale ;

b) abondantes, malodorantes, et spumeuses en cas de vaginite à *Trichomonas* ;

c) abondantes, fluides et malodorantes en cas de vaginite bactérienne (*Gardnerella vaginalis*, mycoplasmes, germes anaérobies).

2. Une vulvite avec enduit pultacé évoque une mycose.

3. Une vaginite à paroi vaginale rouge et saignant facilement évoque le *Trichomonas*.

4. L'infection peut être localisée : vésicules rapidement érodées d'herpès, furoncle d'une grande lèvre, petite tuméfaction blanche et en relief d'un condylome vulvaire ou enduit blanchâtre et irrégulier des parois vaginales d'un condylome vaginal.

5. Chercher une infection annexielle associée (douleurs pelviennes spontanées et provoquées, métrorragies), des signes d'infection urinaire, une adénopathie inguinale.

6. Préciser les circonstances déclenchantes : contact sexuel, signes urinaires chez le partenaire, voyage, traitement antibiotique, piscine.

Explorations

1. L'examen microscopique direct des sécrétions à l'état frais permet de distinguer les sécrétions vaginales physiologiques (cellules vaginales normales, bacille de Döderlein), même excessives, de celles qui présentent une anomalie. Il permet le diagnostic rapide des infections à candida, à *Gardnerella* et à *Trichomonas*.

2. L'identification précise du (ou des) germe(s) responsable(s) relève de la culture : levures pathogènes, *Gardnerella vaginalis*, mycoplasmes, gonocoque, *Chlamydiae trachomatis*, germes anaérobies.

3. Sérodiagnostics du VIH et de l'hépatite B s'il y a des contacts sexuels multiples et sérologie de la syphilis en cas de lésion ulcérée.

Traitement

1. Vaginite mycosique

a) Premier épisode : traitement local par ovules d'éconazole, miconazole (contre-indiqué si AVK), fenticonazole, à raison d'1 ovule/j pendant une semaine.

b) Formes récidivantes : rechercher les facteurs favorisants, se baser sur la sensibilité in vitro aux antifongiques (mycogramme). Le traitement local et par voie orale (patiente et partenaire) repose sur l'amphotéricine B, à raison de 4 à 6 capsules/j ou 3 cuillères à dessert/j de solution buvable, pendant 12 à 15 jours, et traitement local pendant 3 semaines.

2. Vaginite à *Trichomonas*

Traitement du couple : a) cure minute par secnidazole, 1 sachet per os ou métronidazole 2 g per os en une prise, à renouveler 15 à 20 jours après ; b) ou traitement prolongé par métronidazole, 1 g/jour pendant 15 à 20 jours, associé chez la femme à un traitement local par ovules (1 ovule le soir pendant 15 jours). Rapports sexuels protégés durant la durée du traitement.

3. Vaginite gonococcique

Traitement systématique du ou des partenaire(s) sexuel(s). Actuellement, les traitements courts sont recommandés pour les infections non compliquées (génitales ou extragénitales) : ofloxacine 400 mg per os en une prise, péfloxacin 800 mg per os en une prise, ceftriaxome 500 mg IM une seule injection, spectinomycine 2 g en IM une seule injection.

4. Vaginoses bactériennes (*Gardnerella* ou germes anaérobies)

Elles répondent généralement au secnidazole 1 sachet per os ou au métronidazole per os ou localement pour une durée de 7 à 10 jours. En cas de présence de mycoplasmes, on associe un traitement par cyclines ou macrolides en fonction de l'antibiogramme. Le traitement du partenaire est recommandé.

II. FEMME ÂGÉE

Diagnostic

1. L'atrophie ménopausique expose essentiellement aux infections à pyogènes banals et peut être une cause de saignements locaux.

2. Vérifier que l'infection n'est pas d'origine utérine (pyométrie) et en rapport avec un cancer de l'endomètre.

Traitement

Estrogénique local (0,5 mg d'œstriol 3 fois/semaine) pendant 1 mois complété par le traitement anti-infectieux local.

III. PETITE FILLE

1. Les *vulvites* isolées sont guéries par de simples précautions d'hygiène : toilette quotidienne ou biquotidienne bien faite, port de linge de coton, séchage après chaque miction.

2. Les *vaginites* sont le plus souvent dues à des germes non spécifiques et leur traitement relève alors d'une antibiothérapie par voie générale (amoxicilline pendant 8 jours). Les germes spécifiques sont en cause dans moins de 10 % des cas ; un traitement adapté doit alors être proposé et l'origine de la contamination recherchée.

3. Une *vulvovaginite persistante* de la petite fille peut être le fait d'un corps étranger intra-vaginal. Une symptomatologie vulvaire persistante doit faire éliminer une cause urinaire et/ou anale (oxyurose).

4. Tout écoulement vulvaire prolongé, a fortiori s'il est associé à une tuméfaction vulvaire, doit faire rechercher une affection tumorale (biopsie).

BARTHOLINITE

L'infection des glandes de Bartholin peut être due à des pyogènes banals ou au gonocoque.

Diagnostic

Tuméfaction allongée, inflammatoire, douloureuse, déformant la partie postérieure d'une grande lèvre. Syndrome général infectieux peu fréquent.

Traitement

Antibiothérapie générale type ampicilline ou adaptée au germe, associée aux anti-inflammatoires. En cas d'échec, de récurrence ou de persistance d'un kyste résiduel : soit drainage par marsupialisation, soit extirpation chirurgicale de la glande ou du kyste.

PRURIT VULVAIRE

Qu'il soit interne ou externe, avec recrudescence vespérale fréquente, il incite à un examen local et général soigneux.

Principales causes

1. *Dermatoses* : maladie de Bowen et maladie de Paget vulvaire, cancers vulvaires invasifs, lichen scléro-atrophique, psoriasis vulvaire.

2. *Infections vulvo-vaginales* : mycose à *Candida*, phthiriasis à localisation pubienne.

3. *Affections iatrogènes* par abus de savons liquides et de détergents, une corticothérapie pouvant majorer ou faire récidiver une candidose.

4. *Allergie* aux textiles artificiels, sels de bains et bains moussants, déodorants locaux, lessives.

5. *Maladies endocriniennes et métaboliques* : diabète (dans ce cas, penser à une mycose). L'insuffisance ovarienne avec atrophie vulvo-vaginale n'est pas une cause de prurit en elle-même ; il faut chercher une cause organique associée (infection, lichen).

6. *Prurit « sine materia »*, diagnostic à n'admettre qu'avec prudence. Dans ce cas, traiter par exclusion de tout facteur irritant local, pommade Aloplastine et sédatif faible le soir au coucher.

LICHENS VULVAIRES

On distingue trois entités différentes, dont le diagnostic repose sur une confrontation anatomoclinique après biopsie vulvaire.

I. LICHÉNIFICATION VULVAIRE

Syn : Lichen chronique simplex.

Diagnostic

1. Hyperplasie sans dysplasie, résultant d'un prurit vulvaire ancien sans cause définie, et d'un cercle vicieux prurit-grattage-lichénification.

2. Dépister d'éventuelles sensibilisations à des produits appliqués sur la vulve (épitests cutanés d'allergologie dermatologique de contact).

Traitement

Éviction des produits irritants et prise en charge psychologique.

II. LICHEN PLAN ET LICHEN ÉROSIF GÉNITAL

L'atteinte vulvaire traduit souvent la localisation vulvaire d'un lichen plan cutané (voir p. 1039).

Diagnostic

1. le lichen plan se manifeste par un prurit vulvaire et la présence de papules. L'évolution est favorable sous traitement.

2. L'atteinte érosive (lichen érosif génital) est très douloureuse, parfois bipolaire (oro-génitale). L'évolution est chronique, sans tendance à la guérison spontanée (risque de synéchies vaginales et de transformation carcinomateuse).

Exploration

L'histologie est nécessaire au diagnostic.

Traitement

1. En cas de lichen plan, corticoïdes locaux.

2. En cas d'atteinte érosive, corticoïdes locaux et/ou généraux, immunosuppresseurs, rétinoïdes, chirurgie.

III. LICHEN SCLÉREUX VULVAIRE

L'atteinte génitale de ce processus dysimmunitaire se voit à tout âge et dans les deux sexes.

Diagnostic

1. Prurit intense, érythro-leucoplasie, nacré, brillante, parfois hémorragique, fissuraire, ulcérée.

2. Les reliefs peuvent être modifiés avec sténose et kraurosis.

3. Le plus souvent isolée, elle peut être associée à une atteinte cutanée périnéale, ou périnéo-anale, ou à distance.

Explorations

La biopsie affirme le diagnostic.

Traitement

Repose sur les dermocorticoïdes et une surveillance régulière à vie. En l'absence de traitement, le risque est l'évolution vers le carcinome.

LÉSIONS VULVAIRES À PAPILLOMAVIRUS**I. CONDYLOMES ACUMINÉS OU EXOPHYTIQUES**

Résultent d'infections à papillomavirus non oncogènes (HPV 6, 11, 42). Peuvent s'observer à tout âge.

Diagnostic

Les lésions, occupant le versant cutané ou muqueux de la vulve sont toujours bénignes.

Traitement

1. Applications locales de podophylline, 5-fluorouracile, imiquimod.
2. Injections intra-lésionnelles d'interféron.
3. Azote liquide, électrocoagulation, laser CO₂.

II. PAPILLOMAVIRUS ONCOGÈNES

Les virus oncogènes (HPV 16, 18, 45, 56) engendrent des lésions de dysplasie sévère (néoplasie intra-épithéliale vulvaire ou VIN 3). On reconnaît trois entités cliniques :

1. La *papulose bowénoïde* : chez la femme jeune. Papules acidophiles parfois pigmentées et plurifocales. Le risque de transformation est faible.
2. La *papulose bowénoïde extensive* : étendue à une large surface vulvaire ou périnéo-anale. Elle touche la femme jeune immunodéprimée. Le risque de transformation est démontré.
3. La *maladie de Bowen vulvaire* : femme de plus de 50 ans. Il s'agit de plaques uniques ou confluentes, érythroplasiques, parfois leucokératosiques. Le risque de transformation est réel.

Diagnostic

Le prurit est le symptôme le plus souvent associé. Toutefois, 40 % environ des patientes ne présentent aucune symptomatologie.

Explorations

1. La biopsie de toute lésion suspecte est nécessaire au diagnostic et permet de mettre en évidence un envahissement.
2. Un examen complet du col et du vagin doit être systématiquement réalisé, associé à une cytologie cervico-vaginale (néoplasie intra-épithéliale cervicale associée dans 30 % des cas).

Traitement

1. Curatif : dépend du risque d'envahissement, de la symptomatologie, de l'âge de la patiente et de la distribution des lésions. La vulvectomie totale a laissé la place à la vaporisation au laser CO₂ ou à la vulvectomie partielle sous couvert d'un suivi à long terme compte tenu des taux de récurrence.
2. Préventif : une prévention partielle est actuellement possible par la vaccination anti-HPV vis-à-vis de quatre types de virus, les HPV 16, 18, 6 et 10. Elle est recommandée par la Haute autorité de santé chez les filles de 14-25 ans avant les premiers rapports et comporte trois injections.

MALADIE DE PAGET VULVAIRE

Localisation extra-mammaire de la maladie de Paget du sein : voir p. 1076.

CANCER DE LA VULVE

Représente 5 à 10 % des cancers génitaux féminins. Atteint surtout des femmes âgées. Il peut se développer sur une vulve dystrophique (Lichen scléreux vulvaire, voir p. 1334) ou saine.

C'est un cancer épidermoïde dans 90 % des cas. Les mélano-carcinomes et les sarcomes ont un pronostic redoutable. Les épithéliomas baso-cellulaires ont un excellent pronostic et les adénocarcinomes un pronostic intermédiaire.

Diagnostic

Le prurit est révélateur. Les pertes purulentes ou sanglantes et les douleurs sont plus tardives. Les lésions peuvent être bourgeonnantes, infiltrantes ou mixtes.

Explorations

1. Le diagnostic de certitude est apporté par la biopsie avec examen anatomopathologique.
2. Le diagnostic d'extension repose sur l'examen clinique (extension locale ou à distance, adénopathies inguino-crurales).

Traitement

1. Essentiellement chirurgical, dépend du stade (vulvectomie partielle ou totale associée à une lymphadénectomie inguinale homo- ou bilatérale).
2. La radiothérapie peut être isolée chez les patientes inopérables ou associée à la chirurgie et/ou à la chimiothérapie dans les formes étendues et/ou récidives.

TUMEURS BÉNIGNES DU VAGIN

1. Les *kystes du vagin* sont des kystes embryonnaires du canal de Gartner ou des restes müllériens. Les kystes rétentionnels secondaires à un traumatisme obstétrical siègent plutôt dans la partie postérieure et basse du vagin.

2. Les *tumeurs pleines* regroupent les fibromes, les adénomyomes, localisation vaginale d'une endométriose caractérisée par une petite tuméfaction bleutée douloureuse.

ÉTATS PRÉ-CANCÉREUX DU VAGIN

1. *Néoplasie intra-épithéliale du vagin* : observée généralement chez des patientes ayant subi une conisation du col ou une hystérectomie pour une néoplasie intra-épithéliale, elle est détectée par la cytologie cervico-vaginale. Le diagnostic est confirmé par les biopsies dirigées au colposcope. Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale.

2. *Adénose vaginale* : elle se caractérise par la présence d'un épithélium de type endocervical au niveau du vagin. Elle est retrouvée chez 35 % des patientes exposées au diéthylstilbœstrol *in utero* (voir p. 263). Elle ne cause aucun symptôme, ne nécessite pas de traitement, mais une surveillance annuelle par frottis.

TUMEURS MALIGNES DU VAGIN

Très rares (1 à 3 % des cancers affectant les organes génitaux féminins). Surviennent chez les femmes âgées. Les plus fréquents sont des cancers épidermoïdes viro-induits (papilloma virus humain, HPV). Les adénocarcinomes, de meilleur pro-

nostic sont plus rares, surtout observés chez les femmes exposées au distibène in utero. Il peut s'agir d'épithéliomas glandulaires métastatiques : métastases de cancer de l'endomètre, de la trompe, de l'ovaire.

Diagnostic

Généralement tardif (conditions anatomiques, patientes âgées, lésion masquée par la valve du spéculum). Y penser chez une femme présentant des métrorragies post-ménopausiques ; une dyspareunie, éventuellement des leucorrhées.

Explorations

Examen local soigneux est complété par des frottis cervico-vaginaux et une colposcopie pour orienter la biopsie.

Traitement

Radiothérapie externe combinée à la curiethérapie et la chirurgie pour le traitement des cancers épidermoïdes, chirurgical dans le cas d'un adénocarcinome.

PROLAPSUS GÉNITAUX

La ptose des quatre éléments anatomiques (cystocèle, rectocèle, hystérocèle et élytrocèle) peut revêtir trois stades : stade 1, ne dépassant pas le tiers inférieur du vagin ; stade 2, visible à la vulve ; stade 3, extériorisation.

Diagnostic

1. Sensation de pesanteur sus-pubienne, douleurs ou endolorissement à irradiation lombaire, troubles lors des rapports sexuels, irritations, pertes anormales, constatation d'une « boule » lors de la toilette.

2. Faire préciser par la patiente la nature de sa plainte, ses antécédents surtout obstétricaux (nombre de grossesses, nombre d'accouchements, poids de naissance des enfants, expulsions rapides, épisiotomies, déchirures périnéales, extractions instrumentales, révisions utérines), l'âge de la ménopause et le traitement éventuel.

3. Rechercher une incontinence urinaire d'effort ou latente associée, pouvant être démasquée par un geste chirurgical.

4. L'examen clinique doit explorer la statique pelvienne spontanée et lors d'un effort de poussée ; l'examen au spéculum permet de tester la mobilité du col et sa ptose potentielle lors d'une traction douce et l'exploration d'avant en arrière des quatre paramètres de la ptose (cystocèle, rectocèle, hystérocèle et élytrocèle) ; le toucher vaginal précise le volume utérin, recherche une masse annexielle ou du cul-de-sac de Douglas, évalue la tonicité des releveurs. Évaluer la fonction sphinctérienne (manœuvre de Bonney, toucher rectal).

Explorations

1. Frottis cervico-vaginaux, prélèvements bactériologiques, examen cytotactériologique des urines.

2. Colpocystogramme : c'est l'examen de référence, mais compte tenu de sa complexité il est réservé par beaucoup d'auteurs aux prolapsus récidivés ; cystographie de profil, défécographie.

3. Échographie pelvienne : précise le volume utérin, l'état des annexes.

4. Explorations neuromusculaires et urodynamique.

Traitement

1. La prise en charge fonctionnelle (rééducation périnéale manuelle, par électrostimulation ou bio-feedback : voir Rééducation vésico-sphinctérienne, p. 310) peut procurer un résultat satisfaisant et retarder un acte chirurgical.

2. La pose ou l'injection de dispositifs sclérosants autour de l'urètre peut se faire sous anesthésie locale (voir p. 908).

3. Les techniques chirurgicales proposées tendent à reconstituer une anatomie fonctionnelle satisfaisante du plancher pelvien. Il existe plusieurs techniques. Il peut s'agir de promonto-fixation, cystopexie, plicatures sous-urétrales..., associées éventuellement à une cure de rectocèle ou de cystocèle.

4. Une solution radicale de fermeture vaginale peut être proposée aux femmes âgées si l'extériorisation est marquée et la brièveté de l'intervention souhaitable en raison du terrain. Chez la femme âgée, le recours au pessaire peut être proposé si l'intervention n'est pas possible.

CERVICITES

On distingue :

1. Les cervicites spécifiques d'origine bactérienne relèvent d'un traitement anti-infectieux local et/ou général adapté au germe (voir Vaginite, p. 1331).

2. Les cervicites aspécifiques, état inflammatoire chronique, sont le plus souvent liées à une hypoestrogénie, un col cicatriciel, des facteurs irritatifs locaux (stérilet, diaphragmes vaginaux congénitaux ou acquis, pessaire), un état de déficience immunitaire, une adénose ou une ectopie congénitale.

Diagnostic

Leucorrhées glaireuses. Le col est rouge et saigne au moindre contact. La glaire cervicale perd sa limpidité et sa transparence.

Traitement

Anti-infectieux locaux en cures courtes répétées associés à un traitement trophique local prolongé en discontinu. Contrôler le frottis dans un délai de 3 mois : en cas d'état inflammatoire persistant, envisager un contrôle colposcopique.

ÉTATS PRÉ-CANCÉREUX DU COL UTÉRIN

Les lésions intra-épithéliales (néoplasie intra-épithéliale cervicale ou CIN) sont fréquentes (3 à 10 % des femmes) et asymptomatiques.

Les facteurs de risque sont la précocité des premiers rapports sexuels, le nombre élevé de partenaires sexuels, le tabagisme, la pilule. Le rôle primordial du papilloma virus humain (HPV) dans l'étiologie du cancer du col utérin est démontré. Ce sont les types oncogènes (HPV 16, 18, 45, 56) qui sont associés au cancer, alors que les types non oncogènes (HPV 6, 11, 42) sont responsables de lésions condylomateuses bénignes (voir p. 1335). La néoplasie intra-épithéliale cervicale peut régresser ou persister et éventuellement progresser. Ce risque dépend du grade histologique, de la présence d'HPV oncogènes et de l'âge de la patiente.

On distingue les lésions bien différenciées où les atypies cellulaires restent localisées au tiers inférieur de l'épithélium (CIN de grade I), celles où les atypies remontent jusqu'à la moitié de l'épithélium (CIN de grade II) et les cas d'atypies remontant sur toute la hauteur de l'épithélium (CIN de grade III).

Diagnostic

1. Dépistage par le frottis cervico-vaginal systématique. Si les deux premiers prélèvements réalisés à un an d'intervalle sont normaux, il est

consensuel d'effectuer une cytologie de contrôle tous les 3 ans en l'absence de facteurs de risque. La détection et l'identification d'un papillomavirus humain ne peuvent être utilisées comme un test de dépistage. La valeur prédictive négative de ce test est faible et le rapport coût-efficacité trop élevé.

2. Diagnostic basé sur les biopsies dirigées au colposcope. La néoplasie intra-épithéliale cervicale est caractérisée par des anomalies cellulaires et architecturales, avec des perturbations de la différenciation cellulaire et un manque de maturation des cellules basales jusqu'à la surface, sans envahissement du stroma.

Traitement

1. Les néoplasies intra-épithéliales de grade I (CIN I) progressent dans moins de 30 % des cas, persistent dans 20 à 30 % des cas et régressent dans au moins 40 % des cas. Beaucoup préfèrent donc les suivre par des colposcopies pendant un certain temps, surtout si la jonction squamocylindrique est visible. Un traitement antiseptique local prolongé éventuellement associé à un traitement trophique local est alors indiqué. D'autres proposent un traitement immédiat (résection à l'anse diathermique ou vaporisation au laser) sous couvert d'une surveillance régulière.

2. En l'absence de traitement, les CIN II et les CIN III progressent dans environ 60 % des cas. Ces lésions doivent être traitées en fonction de leur taille et de leur localisation : une petite lésion avec jonction visible peut être traitée par résection à l'anse diathermique ; une lésion située dans le canal à moins de 5 mm de profondeur peut être traitée par miniconisation à l'anse diathermique en ambulatoire ; si la jonction n'est pas visualisée, une conisation en milieu chirurgical est nécessaire.

3. Après traitement physique du col, les patientes doivent être suivies attentivement pendant 5 à 6 ans (frottis annuels et contrôle colposcopique régulier).

4. Prévention : vaccination anti-HPV (voir p. 353).

CANCER DU COL UTÉRIN

Représente 3 200 nouveaux cas/an et environ 900 décès, les deux tiers chez des femmes qui n'avaient pas eu de frottis dans les 4 ans précédents. Son incidence augmente progressivement à partir de l'âge de 25 ans, avec un aplatissement de la courbe vers 50 ans. Les facteurs de risque sont les mêmes que ceux des états pré-cancéreux du col utérin (voir ci-dessus). Il s'agit le plus souvent de carcinomes épidermoïdes différenciés, voire très matures kératinisants, ou indifférenciés ; les adénocarcinomes ne constituent que 8 à 12 % des cas. Grâce au dépistage cytologique, les formes avancées régressent au profit du dépistage des lésions pré-cancéreuses.

Le cancer infiltrant est défini par le franchissement de la lame basale. L'infiltration stromale débutante correspond au stade IA1 (< 1 mm) ; entre 1 et 5 mm, il s'agit du stade IA2, avec un risque métastatique à partir de 3 mm, puis on passe au stade IB. L'extension se fait d'abord vers les structures de voisinage et les ganglions lymphatiques pelviens puis vers les ganglions extra-pelviens et les viscères à distance.

Diagnostic

1. Souvent asymptomatique au début de son évolution. Sinon, la métrorragie provoquée est le maître symptôme. Il peut s'agir également de métrorragies spontanées, de pertes muco-purulentes. Les douleurs pelviennes térébrantes sont associées à une extension avancée.

2. Le cancer épidermoïde se présente sous forme bourgeonnante (ou ulcéro-bourgeonnante) ou infiltrante (cancer débutant dans le canal endocervical donnant le classique col en barillet).

Explorations

1. Confirmation histologique par biopsie (dirigée sous contrôle coloscopique dans les formes débutantes).

2. L'extension est évaluée par l'examen clinique (touchers pelviens, spéculum) de préférence sous anesthésie générale, par une cystoscopie, indispensable à partir du stade IB.

3. L'urographie intraveineuse permet d'apprécier les voies excrétrices. La tomodensitométrie évalue les ganglions lombo-aortiques. L'imagerie par résonance magnétique permet de mesurer avec précision la tumeur.

4. La coelioscopie a un intérêt diagnostique (état des ganglions lymphatiques pelviens et lombo-aortiques) et thérapeutique (lymphadénectomie laparoscopique).

Traitement

1. Selon le stade : chirurgie (hystérectomie élargie abdominale, opération de Wertheim, ou vaginale, opération de Shauta, avec lymphadénectomie) et/ou à la radiothérapie (curiethérapie et radiothérapie externe), la chimiothérapie ayant une place limitée.

2. Chez les femmes jeunes désireuses de grossesse, si la lésion est limitée (< 3 mm) et en l'absence d'embolies lymphovasculaires, un traitement conservateur peut être proposé (conisation ou trachélectomie élargie).

3. Les formes rebelles et les récurrences pelviennes relèvent de l'exentération pelvienne.

SARCOMES DU COL UTÉRIN

Il s'agit de tumeurs très rares. On distingue les sarcomes primitifs développés aux dépens du muscle ou de la muqueuse et l'envahissement cervical d'un sarcome du corps utérin.

Diagnostic

Aspect infiltrant, induré, puis ulcéré des sarcomes musculaires et vasculaires. Aspect de polype du col qui récidive après ablation (sarcome muqueux), ou d'emblée allure plus suspecte révélant soit un sarcome du chorion cytogène, soit un mulléroblastome, vu surtout chez la femme jeune.

Explorations

Biopsie avec examen anatomopathologique.

Traitement

Colpohystérectomie totale avec lymphadénectomie. Le pronostic est mauvais.

HYPERPLASIE DE L'ENDOMÈTRE

L'hyperplasie endométriale peut être primitive ou secondaire à un dysfonctionnement ovarien : dysovulation avec insuffisance lutéale en progestérone ou anovulation avec sécrétion œstrogénique isolée et élevée, surtout en post-puberté et

en pré-ménopause. L'hyperœstrogénie peut aussi être la conséquence d'un traitement œstrogénique sans adjonction de progestatif, ou exceptionnellement d'une tumeur ovarienne sécrétante.

On distingue les hyperplasies simples, glandulokystiques et adénomateuses, et les hyperplasies atypiques caractérisées par l'existence d'anomalies cellulaires. Les hyperplasies atypiques peuvent être considérées comme des dysplasies sévères, avec un effet très inconstant des traitements hormonaux progestatifs et évoluent dans près de 30 % des cas vers un cancer invasif.

Diagnostic

Les ménométrorragies constituent un signe d'appel essentiel.

Explorations

1. La rentabilité de la cytologie cervico-vaginale est très faible, l'endomètre desquamant peu.

2. La cytologie endométriale n'est réellement informative que si elle montre des atypies cellulaires.

3. La biopsie permet une étude histologique. Elle est effectuée au mieux sous contrôle hystéroscopique qui fournit un contrôle « panoramique » de la cavité utérine et décèle d'éventuelles lésions suspectes.

4. L'échographie sus-pubienne et vaginale recherche un épaississement de la muqueuse et des lésions associées. Elle montre l'hypertrophie, mais le diagnostic d'hyperplasie relève de l'examen anatomopathologique.

5. L'hystérogaphie est supplantée par l'hystéroscopie ambulatoire. L'hyperplasie diffuse y apparaît comme une image en demi-teinte bordant toute la cavité utérine.

Traitement

Les indications médicales ou chirurgicales doivent tenir compte de l'âge, de la clinique et de l'histologie.

1. Traitement médical. Il est indiqué en première intention chez les femmes présentant une hyperplasie simple. Il repose sur les progestatifs à action anti-gonadotrope non-prégnanes ou prégnanes (21 jours/cycle, puis relais éventuel par 10 jours/cycle). Une alternative intéressante est la pose d'un stérilet contenant du L-norgestrel, très atrophiant sur l'endomètre.

2. Lorsqu'il s'agit d'une hyperplasie atypique, l'hystérectomie est le traitement de référence.

3. En cas d'échec du traitement médical chez la femme désireuse de conserver son utérus, une résection hystéroscopique de l'endomètre peut être proposée (résection à l'anse diathermique ou coagulation avec électrodes à boule ou laser YAG). L'inconvénient de la méthode est l'absence de contrôle histologique valable sur la totalité de la muqueuse utérine et la persistance de tissu endométrial dans les cornes utérines qui sera dès lors difficile à surveiller.

POLYPES UTÉRINS

Les polypes fibreux sont des fibromes endocavitaires pédiculisés, les polypes muqueux ou glandulaires sont des dystrophies localisées de l'endomètre.

Diagnostic

1. Hémorragies à type de métrorragies ou de ménométrorragies ; il peut exister une dysménorrhée ou des douleurs à type de colique expulsive.

2. L'examen peut être normal ou percevoir un utérus augmenté de volume ou porteur de myomes.

3. Au spéculum, un polype accouché par le col a l'aspect d'une petite tumeur framboisée. Explorer la cavité utérine à la recherche de lésions associées (polype, fibrome, cancer) et procéder à l'ablation par bistournage avec examen anatomopathologique du polype.

Explorations

1. Échographie vaginale : image arrondie, échogène au niveau de la ligne de vacuité.

2. Hystéroscopie : elle assure le diagnostic (tumeur framboisée ou régulière) et le traitement (curetage avec contrôle ou résection à l'anse diathermique) des polypes endocavitaires.

3. Hystérogographie : image de lacune arrondie ou ovale, unique ou multiple, visible de face et sur les clichés de profil.

Traitement

En cas d'hyperplasie muqueuse associée (voir Hyperplasie de l'endomètre, ci-dessus).

CANCER DE L'ENDOMÈTRE

L'incidence annuelle est d'environ 20/100 000 en France, avec un pic de prévalence vers l'âge de 59 ans. Le risque est doublé en cas d'antécédent familial de cancer de l'endomètre et augmente en cas de cancer du sein, du côlon ou de l'ovaire. Ces associations évoquent un syndrome de Lynch (anomalies de réparation de l'ADN, voir Adénocarcinomes colorectaux, p. 603). La nulliparité d'origine hormonale double le risque relatif et les longues périodes d'hyperœstrogénie absolue ou relative ont une incidence notable (ovaires polykystiques non traités, inducteurs de l'ovulation, pilule séquentielle, tumeurs de l'ovaire œstrogéno-sécrétantes, ménopause tardive, obésité). Il s'agit le plus souvent d'adénocarcinomes (65 %), plus rarement de carcinomes adénosquameux (5 %) ou à cellules claires (2 %), de sarcomes, d'adénocarcinomes papillaires séreux.

Les patientes atteintes de cancers peu évolués, sans pénétration du myomètre ni extension au col, ont une survie à 5 ans voisine de 100 %. Pour le stade II avec extension basse, le taux de survie tombe à 50 % ; au stade III avec extension extra-utérine, la survie est de 15 %.

Diagnostic

1. Métrorragies pré- ou péri-ménopausique, généralement spontanées et indolores. Plus rarement, leucorrhées traduisant une pyométrie ou douleurs pelviennes.

2. À l'examen, l'utérus peut paraître normal ou augmenté de volume. L'exploration des aires ganglionnaires, la palpation du foie, la recherche d'une ascite et l'examen des seins sont systématiques.

Explorations

1. Cytologie cervico-vaginale, cytologie endométriale et biopsie d'endomètre.

2. L'hystéroscopie tend à remplacer l'hystérogographie car elle peut être faite le plus souvent en ambulatoire et permet de guider la biopsie. La tumeur est bourgeonnante, saignante, friable et plus rarement ulcérée, cratériforme, localisée.

3. L'échographie vaginale décèle les lésions endocavitaires, évalue le degré d'infiltration du myomètre sous-jacent et cherche des lésions associées.

4. L'imagerie par résonance magnétique occupe actuellement une place de choix dans l'évaluation de l'extension au myomètre profond.

Traitement

1. La colpohystérectomie avec annexectomie bilatérale peut être suffisante dans les formes non infiltrantes, éventuellement associée à une lymphadénectomie. En cas d'extension vers le col, il faut traiter comme un cancer du col.

2. Les techniques d'irradiation utilisent la curiethérapie intracavitaire et l'irradiation externe ; on peut les employer en pré et/ou post-opératoire en fonction de la localisation et du stade.

3. La chimiothérapie et surtout l'hormonothérapie progestative à doses importantes constituent un appoint utile dans les formes évoluées.

SARCOMES DU CORPS UTÉRIN

Représentent moins de 5 % des tumeurs malignes utérines. Généralement développés aux dépens des cellules du myomètre. C'est un cancer de la femme adulte, péri- ou post-ménopausique. Le pronostic, plutôt mauvais, dépend de l'activité mitotique de la tumeur.

Diagnostic

Métrorragies ; augmentation rapide du volume utérin.

Explorations

1. Hystéroggraphie : distension globale de la cavité avec une image intra-cavitaire volumineuse, aux contours polycycliques, parcourue de sillons et à large base d'implantation.

2. Hystéroscopie : biopsie dirigée.

Traitement

Hystérectomie totale simple. Certaines études suggèrent l'intérêt d'une radiothérapie complémentaire associée.

FIBROMES UTÉRINS

Tumeurs bénignes développées aux dépens du muscle utérin. Fréquentes, sinon banales, chez les femmes de plus de 35 ans, elles ont tendance à régresser après la ménopause.

Diagnostic

1. Ils sont asymptomatiques dans 50 à 80 % des cas.

2. Les ménorragies constituent un signe extrêmement évocateur d'un fibromyome utérin sous-muqueux.

3. Selon leur localisation, leur taille, on peut observer une augmentation du volume de l'abdomen, une dysurie, des douleurs pelviennes à type de pesanteur ou des douleurs vives et lancinantes reliées aux complications (nécrobiose aseptique).

4. Chez la femme jeune, en fonction de leur volume, ils peuvent être associés à une infertilité, et à une anomalie de la présentation lors de l'accouchement.

5. À l'examen : utérus volumineux, plus ou moins régulier, truffé d'un ou plusieurs nœuds indolents faisant corps avec lui. Un myome sous-séreux pédiculé peut avoir une certaine indépendance à l'égard de

l'utérus. Rarement, on retrouve à l'orifice cervical un polype fibreux en voie d'accouchement.

Explorations

1. L'échographie transabdominale et transvaginale (plus pertinente) est l'examen de référence pour le diagnostic. Le suivi échographique est inutile en cas de fibrome asymptomatique, l'examen clinique étant généralement suffisant.

2. L'hystérographie n'est utile que dans un contexte d'infertilité.

3. L'imagerie par résonance magnétique qui permet une cartographie précise peut être intéressante en pré-opératoire.

4. L'hystéroscopie permet d'apprécier le retentissement intracavitaire des fibromes sous-muqueux.

Traitement

1. Médical

a) Les progestatifs (administrés 10 jours/mois en période préménstruelle) traitent uniquement les troubles fonctionnels utérins associés aux fibromes, c'est-à-dire les saignements dus à l'hyperplasie endométriale.

b) Les analogues de la GnRH sont parfois prescrits en traitement adjuvant avant myomectomie chirurgicale, pour diminuer les saignements peropératoires et corriger l'anémie. S'ils sont capables de réduire la taille des fibromes, ils n'ont qu'un effet symptomatique transitoire et leur utilisation ne doit pas être prolongée du fait de leurs effets secondaires (bouffées de chaleur, atrophie vaginale, déminéralisation).

2. Chirurgicale

a) L'indication opératoire fait l'objet d'un consensus en cas de fibrome sous-séreux pédiculé tordu ou en nécrobiose, de fibrome comprimant les organes de voisinage, de fibrome volumineux responsable de pesanteurs pelviennes, ou de ménométrorragies fonctionnelles d'accompagnement résistant au traitement médical.

b) La résection hystéroscopique est la technique de référence pour les fibromes sous-muqueux symptomatiques majoritairement intracavitaires de moins de 4 cm.

c) Simple et mieux tolérée que la laparotomie, l'hystérectomie par voie vaginale tend à devenir la technique de référence. La coeliochirurgie peut être une « alternative » à la première ou une aide à la seconde, notamment pour réaliser l'ovariectomie souhaitable après 48 ans.

d) L'embolisation utérine peut être proposée.

e) Un traitement par ultrasons sous IRM est en cours d'évaluation.

ADÉNOMYOSE UTÉRINE

Invasion bénigne de la musculature utérine par l'endomètre normal qui s'infiltre entre les fibres musculaires à partir de la cavité utérine. Il s'agit d'une affection fréquente s'apparentant à l'endométriose et atteignant classiquement la femme de la quarantaine ; elle régresse à la ménopause en dehors d'un traitement œstrogénique qui peut la réactiver.

Diagnostic

1. Volontiers asymptomatique ; sinon, il s'agit le plus souvent de ménométrorragies souvent douloureuses, de douleurs pelviennes latentes,

d'une dysménorrhée secondaire à type de coliques utérines postérieures. Elle est parfois diagnostiquée lors du bilan d'une infertilité ou d'avortements spontanés.

2. À l'examen, l'utérus est globalement augmenté de volume, régulier et peu douloureux. Parfois, on retrouve des nodules endométriosiques.

Explorations

1. Hystéroggraphie : images d'ectasie, localisées à une corne ou diffuses, due aux diverticules intra-muraux ; aspect rigide de l'utérus dont les bords sont en ligne brisée.

2. Échographie par voie vaginale : indispensable au bilan lésionnel, elle permet d'évaluer l'endomètre et la présence de myomes interstitiels.

3. Hystéroscopie diagnostique en cas d'endomètre hypertrophique de façon à éliminer des atypies associées ; les orifices des diverticules peuvent être vus sous forme de tâches brunâtres ou bleutées.

4. L'IRM est l'examen le plus spécifique, mais n'est pas indispensable.

Traitement

Il ne vise que les formes symptomatiques.

1. Le traitement médical repose sur les progestatifs ou un stérilet au L-norgestrel. L'usage du danazol et des analogues de la GnRH doit être limité en raison de leurs effets secondaires.

2. Un traitement chirurgical conservateur peut être proposé en cas de lésion localisée.

3. En pré-ménopause, le choix s'opère entre l'hystérectomie au mieux par voie vaginale, et la réduction d'endomètre (électrorésection au laser YAG sous hystéroscopie) d'efficacité inconstante.

ENDOMÉTRIOSE EXTRA-UTÉRINE

Présence de tissu histologiquement identique à l'endomètre hors de la cavité utérine, le plus souvent au niveau des trompes, du péritoine, des ovaires, mais aussi à distance, diaphragmatique responsable de pneumothorax cataméniaux ou même exceptionnellement pulmonaire. Ces cellules endométriales greffées et organisées subissent les modifications hormonales du cycle menstruel ; des saignements se forment en leur sein, réalisant des kystes hématiques. Affection de la femme jeune entre 25 et 40 ans, régressant après la ménopause, l'endométriose est une cause importante de stérilité.

Les facteurs de risque sont représentés par un antécédent familial au premier degré, une exposition *in utero* au distillène, des curetages itératifs, un reflux menstruel augmenté (malformations obstructives, règles précoces, cycles courts, règles abondantes et douloureuses).

Diagnostic

1. Dysménorrhée secondaire intense ou plus modérée, mais prolongée pendant toute la durée des règles, de siège postérieur, sacré ou rectal. Douleurs pelviennes sourdes, sans parallélisme avec l'importance des lésions, à recrudescence menstruelle. Dyspareunie profonde. Stérilité.

2. Manifestations extra-génitales : rectorragies, compression urétérale, hémoptysie ou hémithorax.

3. À l'examen, perception d'indurations nodulaires douloureuses sur le trajet des ligaments utéro-sacrés, dans le cul-de-sac de Douglas, pouvant être associées à un gros ovaire douloureux ou à une rétraction annexielle. L'utérus est souvent rétrofléchi, fixé dans le pelvis et les tentatives de

mobilisation sont douloureuses. Mise en évidence lors de l'examen au spéculum de nodules bleutés sur le col ou sur une cicatrice vaginale.

Explorations

1. Échographie pelvienne : ce n'est pas l'examen primordial, mais sa simplicité de réalisation en augmente la pratique pour étayer la suspicion clinique. Elle décèle les lésions ovariennes (kystes uniloculés à contenu épais, homogène), une adénomyose, les lésions vésicales de plus de 10 mm.

2. L'hystérographie est normale dans deux tiers des cas, mais on peut observer des signes utérins (rétroversion utérine avec image en parasol, désaxation en baïonnette de l'isthme), des signes tubaires (sténose distale ou proximale, diverticules isthmiques en « boule de gui »), des signes ovariens (refoulement tubaire par un gros ovaire, kyste ovarien circonscrit par le produit de contraste).

3. L'imagerie par résonance magnétique, grâce à un excellent contraste, permet le diagnostic des lésions d'endométriose ovariennes et hémorragiques récentes (vessie, cloison recto-vaginale).

4. Une échographie endo-rectale complète le bilan d'extension digestive éventuel.

5. La coelioscopie permet le traitement, mais n'est pas indispensable.

Traitement

1. *Traitement médical* : cherche à établir un climat d'hypoestrogénie pour atrophier les implants. Il repose sur les progestatifs à dose anti-gonadotrope en continu pendant 6 à 9 mois (acétate de cyprotérone, acétate de noméggestrol 1 comprimé/j). L'utilisation du danazol et des agonistes de la GnRH (Décapeptyl retard) doit être mesurée en raison de leurs effets secondaires.

2. *Traitement chirurgical* : indiqué si les douleurs ne sont pas contrôlées par le traitement médical ou en cas d'intolérance à celui-ci ou bien en cas de désir de grossesse. L'adhésiolyse doit être complète, les endométriomes drainés et la poche kystique si possible éliminée, les implants détruits ou excisés dans la limite du raisonnable selon leur localisation. Un traitement médical complémentaire est discuté s'il persiste des lésions ou si le pelvis est inflammatoire. Le traitement par laparotomie sera réservé aux localisations dont l'abord coelioscopique est jugé difficile ou dangereux. Une résection colique avec anus iliaque transitoire est parfois nécessaire en cas de localisations digestives sévères.

INFECTION ANNEXIELLE

Syn : salpingite. L'infection des trompes affecte le plus souvent des femmes jeunes (un tiers des cas avant 20 ans) ; les autres facteurs de risque sont la multiplicité des partenaires sexuels, l'infection du (ou des) partenaire(s) sexuel(s), les antécédents d'infection génitale haute, le port d'un stérilet, une intervention gynécologique (interruption volontaire de grossesse, curetage, hystérographie). Les salpingites mal ou non traitées sont la première cause d'infertilité féminine et de grossesse extra-utérine. *Chlamydiae trachomatis* est le germe pathogène le plus fréquent et le plus délétère en cas de propagation ascendante de l'infection.

Diagnostic

Les salpingites n'ont qu'une fois sur deux une symptomatologie typique facilement reconnaissable ; dans la moitié des cas, la symptomatologie est fruste, voire atypique.

1. Le signe le plus constant est la douleur : hypogastrique en barre, d'apparition rapide, parfois en coup de poignard, calmée par le repos et augmentée par l'effort, irradiant vers la racine des cuisses, source de dyspareunie, maximale en fin de journée.

2. Peuvent s'y associer des leucorrhées, des métrorragies, des signes urinaires, de la fièvre.

3. L'examen clinique provoque une douleur de l'hypogastre et des fosses iliaques avec souvent une défense.

4. L'examen au spéculum constate ou non l'existence de leucorrhées purulentes.

5. Aux touchers pelviens, l'utérus est douloureux à la mobilisation, avec des culs-de-sac vaginaux empâtés et douloureux.

Explorations

1. Prélèvements bactériologiques endocervicaux et urétraux recherchant *Chlamydiae* et mycoplasmes (milieu de culture spécifiques), et germes banals.

2. Rechercher si possible *Chlamydiae trachomatis* par les techniques d'amplification génique (PCR).

3. Sérodiagnostic des *Chlamydiae* peu spécifique ; les sérologies des autres maladies sexuellement transmissibles (TPHA-VDRL, hépatite B) seront effectuées selon le contexte, ainsi que la sérologie VIH, après accord de la patiente.

4. Une hyperleucocytose à polynucléaires est habituelle.

5. Échographie pelvienne : normale, elle ne permet pas d'exclure le diagnostic. Elle permet parfois de déceler une collection ou une image latéro-utérine évocatrice de pyosalpinx. Un discret épanchement du cul-de-sac de Douglas est souvent associé. La réaction inflammatoire entraîne un flou des contours.

Traitement

1. Les infections génitales hautes non compliquées relèvent d'une prise en charge ambulatoire, mais la mise au repos est indispensable.

2. Comme il est difficile d'identifier tous les germes pathogènes, on recourt à un traitement probabiliste actif vis-à-vis des principaux germes attendus : associer un anti-*Chlamydiae* efficace (cycline, macrolide ou fluoroquinolone), à une pénicilline (amoxicilline-acide clavulanique) ou à une céphalosporine de large spectre injectable ou à la clindamycine. La durée du traitement est en moyenne de 20 à 30 jours.

3. Il est logique de prescrire des anti-inflammatoires dans la phase initiale du traitement.

4. On conseillera les rapports sexuels protégés jusqu'à guérison et le traitement du (ou des) partenaire(s). Une surveillance clinico-biologique est utile plusieurs mois après guérison.

5. En cas d'abcès pelvien ou de pelvipéritonite, le traitement doit être médico-chirurgical. L'antibiothérapie est débutée par voie parentérale, le traitement coeliochirurgical réalisé 24 à 48 heures plus tard afin de

mettre à plat un éventuel abcès et d'assurer le lavage abondant de la cavité, de l'abcès et du pelvis.

TUBERCULOSE UTÉRO-ANNEXIELLE

La pratique systématique de la vaccination par le BCG et l'efficacité du traitement anti-tuberculeux, ont rarifié la maladie mais l'on peut craindre une progression en liaison avec le SIDA. C'est surtout une infection de la femme jeune.

Diagnostic

1. Latente dans plus de 80 % des cas.
2. Infertilité primaire ou secondaire dans la moitié des cas.
3. Troubles des règles (à type d'aménorrhée secondaire ou d'oligoménorrhée ou de ménométrorragies), douleurs pelviennes à type de pesanteur ou de dyspareunie.
4. Absence de vaccination par le BCG, antécédent de primo-infection non traitée, de tuberculose pleuro-pulmonaire, rénale ou ostéo-articulaire.
5. À l'examen, on peut percevoir une rétraction annexielle, un gros ovaire peu douloureux ; l'examen est souvent normal en apparence.
6. Plus rarement, miliaire péritonéale, pelvi-péritonite tuberculeuse, hydrosalpinx ou hématosalpinx.

Explorations

1. Hystérographie : dans les formes latentes, elle révèle des séquelles d'endométrite sous forme de synéchie corporelle, donnant une lacune régulière, ou isthmique, réduisant la cavité à un doigt de gant. Les trompes sont obturées, dilatées, rigides, parfois monoliformes, se terminant en canne de golf. Il est rare de voir l'image marécageuse distale d'un nodule caséeux.
2. Cœlioscopie : elle fait le diagnostic, permet de prélever des lésions pour la recherche de Bacille de Koch, d'évacuer des collections et de pratiquer la lyse des adhérences.
3. Les biopsies étagées avec examen histologique de l'endomètre réalisées durant la 2^e phase du cycle mettent en évidence le follicule tuberculeux ou le BK à l'examen direct.
4. La preuve bactériologique est faite à partir des cultures sur milieu de Löwenstein et sur milieu liquide (sang menstruel et endomètre).
5. Urographie et autres examens, dans le cadre de la maladie tuberculeuse.

Traitement

1. Traitement antituberculeux (voir p. 516), même dans les formes chroniques latentes, pour une durée moyenne de 9 mois, mais pouvant atteindre 12 à 18 mois en cas de tuberculose macro-lésionnelle. Ce traitement est sans effet sur les lésions séquellaires responsables de stérilité. La guérison ne peut être affirmée que sur les données cliniques, histologiques et bactériologiques.

2. Traitement chirurgical en cas de tuberculose macro-lésionnelle réagissant peu au traitement médical bien conduit, de séquelles douloureuses et de métrorragies persistant après la guérison anatomique et clinique. Selon l'importance des lésions, on réalise une salpingectomie, une annexectomie ou une hystérectomie totale avec annexectomie. La

cure des synéchies tuberculeuses pour traiter l'aménorrhée est de plus en plus abandonnée, de même que la restauration chirurgicale de la perméabilité tubaire.

CANCER DE LA TROMPE

Incidence très faible (0,1 à 1 % des cancers génitaux). Affecte préférentiellement les femmes ayant une mutation *BRCA1/2* ou âgées. Il peut être primaire ou métastatique d'un cancer de l'endomètre ou de l'ovaire. Le plus souvent asymptomatique, il est découvert à un stade avancé.

Diagnostic

Hydrorrhée : écoulement liquidien plus ou moins abondant, inodore, brusque et irrégulier, sans aucune irritation. Métorragies.

Explorations

1. Cytologie cervico-vaginale et endométriale le plus souvent négative.
2. Échographie, IRM font le diagnostic.
3. Coelioscopie éventuelle : elle objective la lésion.

Traitement

Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, complétée par une radiothérapie.

KYSTES FONCTIONNELS DE L'OVAIRE

Ils dérivent de la transformation kystique d'un ou plusieurs follicules, ou plus rarement d'un corps jaune. Cette transformation est sous la dépendance des gonadotrophines et se manifeste habituellement après le démarrage pubertaire, mais ils peuvent exister chez le fœtus et l'enfant prépubère.

Diagnostic

1. Souvent asymptomatiques, découverts fortuitement lors d'un examen clinique ou d'une échographie.
2. Parfois à l'origine d'irrégularités menstruelles, de douleurs pelviennes.
3. À l'examen, gros ovaire douloureux. Variabilité de volume d'un examen à l'autre, avec régression possible en période post-menstruelle.
4. Possibilité de syndrome abdominal aigu en cas de complication (hémorragie intra-kystique, fissuration). La torsion d'annexe et la rupture de kyste sont des urgences chirurgicales.

Explorations

1. Échographie pelvienne : image régulière de contenu anéchogène et de diamètre supérieur à 30 mm, mais l'aspect peut être moins typique par l'existence d'une complication.
2. Scanner ou IRM en cas de doute sur une image tumorale.
3. Coelioscopie si kyste persistant (diagnostic différentiel avec un kyste séreux) ou s'il existe un syndrome abdominal aigu.
4. Dosages hormonaux.

Traitement

1. L'évolution habituelle est la régression spontanée. Lorsque l'image échographique est typique, en l'absence de signes fonctionnels asso-

ciés, l'abstention thérapeutique est la règle avec échographie de contrôle quelques semaines plus tard, à la fin des règles.

2. Si le kyste persiste après les règles, un test thérapeutique peut être proposé pendant 2 mois sous forme de pilule normodosée (0,05 mg d'éthinylœstradiol) ou de progestatif à dose suffisante (acétate de nomégésterol 5 mg/j, ou acétate de cyprotérone 50 mg/j en continu) ; il doit être associé à une échographie de contrôle à la fin du traitement qui vérifie la disparition du kyste.

3. Une cœlioscopie peut être nécessaire d'emblée si l'aspect est suspect ou dans un deuxième temps, si le test de freinage a échoué : il s'agit alors d'un kyste paratubaire ou d'un kyste organique d'aspect liquidien.

4. Après un épisode de kyste fonctionnel compliqué avec syndrome abdominal aigu, un traitement freinateur de la fonction ovarienne et une surveillance échographique régulière seront poursuivis au moins 1 an après l'épisode initial.

TUMEURS BÉNIGNES DE L'OVAIRE

L'objectif est de reconnaître l'organicité de la lésion, de ne pas ignorer un cancer et de réaliser un traitement conservateur.

1. Kystes organiques de l'ovaire : séreux, mucineux, dermoïdes, endométriosiques.

2. Tumeurs solides : fibromes, fibrothécomes, tumeurs de Brenner.

Diagnostic

1. Découverte d'une masse pelvienne lors d'un examen systématique, ou lors d'une échographie demandée pour un symptôme banal ou une grossesse.

2. Les tumeurs à développement pelvien peuvent se révéler par une sensation de gêne ou de pesanteur pelvienne, des douleurs pelviennes, des métrorragies, une augmentation du volume de l'abdomen, des troubles intestinaux, une pollakiurie, une complication aiguë (torsion, rupture, infection).

3. À l'examen, le col est dévié par une masse pelvienne ou pelvi-abdominale indépendante de l'utérus, le refoulant, mobile ou fixée.

Explorations

1. Radiographie de l'abdomen sans préparation, évocatrice si elle met en évidence des calcifications de kyste dermoïde de l'ovaire toujours bénin.

2. L'échographie pelvienne affirme le caractère ovarien de la masse pelvienne, précise ses dimensions et la nature kystique ou pleine, mixte, cloisonnée.

3. Le scanner et l'IRM ne seront effectués qu'en deuxième intention. Le scanner est surtout utile dans les kystes dermoïdes et l'IRM dans l'endométriose ou en cas de volumineuse masse de cause indéterminée.

Traitement

1. Il est chirurgical et fait de plus en plus souvent appel à la cœliochirurgie. Chez la femme jeune, il faut s'efforcer d'être conservateur et se limiter à une kystectomie ; souvent, l'importance de la tumeur, laminant le tissu ovarien, oblige à une ovariectomie, voire à une annexectomie.

2. Les récidives ou le caractère bilatéral de certaines tumeurs, notamment dermoïdes, imposent une certaine vigilance dans la surveillance ultérieure.

CANCER DE L'OVAIRE

Atteint 7 000 à 8 000 femmes par an en France et représente moins de 15 % des cancers génitaux. Son pronostic est redoutable avec une survie moyenne à 5 ans inférieure à 40 %. Le principal facteur de risque est un antécédent familial de cancer de l'ovaire (risque très élevé à partir de deux cas dans la famille proche, risque de près de 50 % chez les femmes porteuses du gène *BRCA1/2*), justifiant une enquête familiale, un dépistage et la proposition d'une prévention par ovariectomie prophylactique. Ce risque est également augmenté en cas d'antécédents familiaux de cancer du sein, du colon ou de l'endomètre (syndrome de Lynch). Les autres facteurs de risque sont la nulliparité, l'hypofertilité, les traitements inducteurs de l'ovulation.

Il existe plusieurs types histologiques : cancers épithéliaux séreux, mucoïdes, dermoïdes, cancers endométrioïdes, mésonéphromes. Les tératomes et les dysgerminomes peuvent comporter une lignée cellulaire hormono-sécrétante du type chorio-épithéliome, plus rarement sécrétrices de stéroïdes. Métastases d'autres cancers : cancers des trompes ou de l'endomètre, localisation ovarienne d'un cancer colique ou gastrique (syndrome de Krukenberg).

Diagnostic

Qu'elles soient bénignes ou malignes à un stade débutant, les tumeurs de l'ovaire ont souvent le même aspect clinique. Évoquent la malignité l'association à une ascite, à des troubles digestifs, à une altération de l'état général, la consistance dure de la tumeur, son caractère fixe, infiltrant, un ganglion inguinal pathologique, une hépatomégalie.

Explorations

1. Échographie pelvienne par voie sus-pubienne et endovaginale : les tumeurs malignes ont habituellement un aspect hétérogène avec une forte composante tissulaire, des contours irréguliers, des cloisons épaisses, des végétations intra- ou extra-tumorales vascularisées.

2. Tomodensitométrie utile pour l'analyse de l'extension intestinale et péritonéale des tumeurs malignes, et la détection d'adénopathies.

3. Ponction d'ascite pour examen cytologique.

4. Dosage des antigènes CA125 et CA199 (mucineux) sans intérêt diagnostique du fait de son manque de spécificité, mais très utile pour la surveillance post-thérapeutique.

5. En cas de suspicion de malignité, la meilleure méthode d'évaluation reste la coelioscopie ou la laparotomie exploratrice.

Traitement

Le traitement des tumeurs suspectes de malignité doit toujours être précédé d'un bilan d'extension précis avec réalisation première d'une cytologie péritonéale et d'une exploration pelvienne et abdominale soignée avec le cas échéant prélèvements orientés. Il repose le plus souvent sur l'association chirurgie-chimiothérapie. L'intérêt de la radiothérapie est limité à certains types.

TUMEURS ENDOCRINES DE L'OVAIRE

Rares, leur expression endocrinienne est variable :

1. *Syndrome de virilisation*, en cas de tumeur sécrétant des androgènes (arrhénoblastome, tumeur à cellules de Leydig). Les dosages d'androgènes, l'imagerie (échographie ou IRM) et parfois le cathétérisme des veines ovariennes permettent de faire

le diagnostic (voir Aménorrhée secondaire d'origine ovarienne, p. 1357). L'annexectomie unilatérale est proposée chez les femmes jeunes.

2. *Tumeurs « féminisantes »*. Sécrétant des œstrogènes, elles sont plus difficiles à diagnostiquer excepté avant la puberté et après la ménopause. Il s'agit généralement de tumeurs à cellules de la granulosa. Ces tumeurs sont le plus souvent bénignes, mais peuvent aussi être bilatérales, voire malignes. L'imagerie et un taux d'inhibine B élevé sont en faveur du diagnostic. L'annexectomie unilatérale peut être proposée chez la femme jeune acceptant une surveillance régulière.

DYSMÉNORRÉE

Syn : algoménorrhée. Syndrome douloureux pelvien précédant immédiatement ou accompagnant les règles.

I. DYSMÉNORRÉE PRIMAIRE FONCTIONNELLE

Survient dès les premières règles sans support organique. Très fréquente chez les adolescentes et les nulligestes, elle tend à s'atténuer au fil des ans et disparaît après le premier accouchement. Mécanisme : le caractère sthénique du col constitue un obstacle à l'écoulement des règles entraînant contractions et douleurs utérines, reflux tubaire et hémopéritoine fonctionnel.

Diagnostic

1. Douleur pelvienne médiane, à type de colique, irradiant dans les lombes, parfois très intense, incapacitante, pouvant obliger la patiente à garder le lit. Elle débute avec les règles et cède en quelques heures à 2 jours.

2. L'examen clinique est normal.

Traitement

1. Un traitement antispasmodique ou antalgique suffit dans les formes mineures.

2. Le traitement spécifique repose sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens (flurbiprofène), prescrits dès les premiers symptômes menstruels, sans attendre la survenue des douleurs.

3. Un progestatif du 16^e au 25^e jour du cycle peut réduire l'abondance des règles et la douleur ; les œstroprogestatifs contraceptifs rendent les règles indolentes dans 99 % des cas.

II. DYSMÉNORRÉES ORGANIQUES

Apparaissent après des années de règles indolores ou comme aggravation d'une dysménorrhée préexistante, le plus souvent en rapport avec une affection organique.

Principales causes : endométriose pelvienne (c'est un des signes cardinaux), infection annexielle subaiguë ou chronique, lésion utérine organique (sténose du col acquise après cautérisation, amputation ou conisation ; fibromes, polypes en « battant de cloche » ; synéchies secondaires à un curetage, à une endométrie).

Les malformations utérines donnent une dysménorrhée primaire ; sont en cause principalement les utérus pseudo-unicornes et la rétention menstruelle unilatérale dans un utérus bicorne bicervical avec héli-vagin borgne.

Diagnostic

1. La douleur menstruelle peut persister pendant toute la durée des règles. Douleurs pelviennes intermenstruelles et dyspareunie profonde sont souvent associées.

2. Dans le cas d'une rétention menstruelle, l'examen clinique retrouve une masse pelvienne douloureuse.

Explorations

En fonction de l'orientation clinique : échographie pelvienne, urographie, imagerie par résonance magnétique pelvienne, coelioscopie.

Traitement

Celui de la cause.

SYNDROME PRÉ-MENSTRUEL

Ensemble de manifestations physiques et psychologiques survenant durant la période pré-menstruelle et disparaissant après les règles.

Diagnostic

1. Sensation de gonflement, généralisé ou localisé, mammaire, abdominal et des membres inférieurs, parfois associée à une prise de poids de 1 à 2 kg.

2. Troubles de l'humeur, tendance dépressive.

Explorations

L'étude du cycle (courbe de température, dosages hormonaux) peut retrouver une insuffisance en progestérone (phase lutéale courte).

Traitement

Principalement symptomatique, il vise à corriger les troubles du syndrome pré-menstruel dont le dénominateur commun est l'œdème. Le contrôle du poids et l'exercice physique, qui favorisent le drainage veineux et lymphatique, sont recommandés. Les œstroprogestatifs ou les progestatifs prescrits du 16 au 25^e jour (ou du 19^e au 28^e jour si le cycle est plus long), sont souvent efficaces. Les anti-aldostérones peuvent être indiqués en dernier recours.

MÉNORRAGIES

Règles abondantes et/ou de durée prolongée. Le volume des flux menstruels est en moyenne de l'ordre de 50 ml par cycle, et se traduit habituellement par l'imbibition de deux à trois changes quotidiens sans caillots, pendant cinq jours. Leur augmentation est généralement en rapport avec une hyperplasie endométriale dans le cadre d'une hyperœstrogénie et/ou d'insuffisance en progestérone, surtout dans la post-puberté et la préménopause. Elle peut aussi être liée à un myome sous-muqueux (caillots) ou à une adénomyose (douleurs). Les ménorragies de l'adolescence peuvent être aussi dues à une maladie générale (insuffisance rénale ou hépatique) ou à un trouble congénital de l'hémostase qu'il faut rechercher.

Diagnostic

Faire préciser l'importance des flux menstruels : leur abondance excessive se juge sur le nombre de changes quotidiens, la présence de caillots, leur durée au-delà de 5 jours par cycle. Ces informations sont souvent négligées par le médecin ou occultées par les patientes.

Explorations

1. Si l'examen pelvien est normal, en cas d'antécédents familiaux de ménorragies ou si les ménorragies sont présentes dès les premières règles : chercher un trouble de l'hémostase congénital ou acquis : plaquettes (nombre, fonction), taux de prothrombine, TCA, fibrinogène, facteur Willebrand.

2. Penser à rechercher une anémie liée au saignement.

Traitement

1. Causal si possible.
2. La prophylaxie de saignements fonctionnels peut être assurée par la prescription d'un progestatif du 16^e au 25^e jour du cycle. Dans les cas où les saignements sont liés à une affection générale telle qu'un trouble d'hémostase ou une insuffisance rénale, il peut être nécessaire d'éviter tout saignement menstruel par un œstroprogestatif ou un progestatif prescrit sans interruption.
3. Supplémentation martiale.

MÉTRORRAGIES

Saignements survenant en dehors des règles.

Diagnostic*1. En période d'activité génitale*

a) Évoquer en premier lieu quatre causes en relation avec un état de gravidité : grossesse débutante, grossesse extra-utérine, fausse couche, rétention placentaire.

b) Lésions organiques : cervicales (polypes, cervicite, cancer du col), corporéales (stérilet, polypes, cancer de l'endomètre et sarcome), utéro-tubaires (infection annexielle aiguë et subaiguë), tubo-ovariennes (tumeurs ovariennes sécrétantes ou non et cancers tubaires).

c) Causes fonctionnelles : les métrorragies sous traitements hormonaux œstroprogestatifs ou progestatifs sont le plus souvent peu abondantes (spotting) dues à une atrophie endométriale et doivent céder à l'arrêt ou au changement de prescription.

Il faut toujours chercher une circonstance favorisante telle qu'une infection annexielle latente.

2. Avant la puberté

a) Tumeurs œstrogènes-sécrétantes de la thèque, de la granulosa.

b) Chorio-épithéliome primitif isolé ou associé à un dysgerminome.

c) Puberté précoce.

3. Après la ménopause

Tout doit être mis en œuvre pour trouver une cause organique : frottis, colposcopie, échographie pelvienne, hystéroscopie. Il faut dépister à temps les tumeurs malignes, d'incidence maximale à cet âge : cancer du col, cancer de l'endomètre, sarcomes utérins, cancer de la trompe, cancer de l'ovaire. Ce n'est qu'après avoir écarté ces éventualités, que l'on peut accepter d'attribuer des saignements à une infection, à un polype, à l'atrophie utérine, ou à un traitement hormonal mal équilibré.

Traitement

1. En cas de saignements abondants, hémostatiques : acide tranexamique.

2. Si nécessaire, traitement hormonal hémostatique en l'absence de contre-indications : œstrogène oral (17-bêta-œstradiol) 1 mg/j ou de l'œstradiol extra-digestif pendant 20 jours, en y associant un progestatif durant les 10 derniers jours.

3. Traitement spécifique en cas de métrorragies de cause organique.

4. Dans tous les cas, il faudra chercher, et le cas échéant compenser, un déficit martial associé.

AMÉNORRHÉE PRIMAIRE

Absence de règles à 16 ans.

Diagnostic

1. Préciser les antécédents médicaux (maladie chronique), chirurgicaux, familiaux (notion de puberté tardive dans la famille), l'évolution de la courbe staturo-pondérale de la patiente, son mode de vie et son environnement social.

2. S'enquérir de douleurs pelviennes, de galactorrhée, de céphalées et de troubles visuels.

3. Déceler des signes pubertaires, évaluer le développement des caractères sexuels secondaires (pilosité pubienne et axillaire, développement mammaire), et préciser l'existence d'une galactorrhée ou de signes d'hyperandrogénie.

Explorations

Dosages plasmatiques en première intention de FSH, LH.

Principales causes

Elles se répartissent en deux groupes selon leur association ou non à un impubérisme.

I. AVEC IMPUBÉRISME

Voir Impubérisme (p. 935) et Insuffisance antéhypophysaire (p. 914).

Un certain nombre d'anomalies moléculaires ont été identifiées pour expliquer les hypogonadismes hypothalamiques (Kal-1, GRPR54, RFGF) et hypophysaires (mutation du récepteur de la GnRH, mutations de la sous-unité bêta-FSH).

Déficit gonadotrope isolé

Syn : hypogonadisme hypogonadotrophique.

Les taux des gonadotrophines sont effondrés ainsi que celui de l'œstradiol. L'imagerie hypophysaire normale exclut un adénome et peut montrer l'absence de bandelettes olfactives ou une section de tige.

Il s'agit le plus souvent d'un *syndrome de Kallmann-De Morsier*, qui associe l'hypogonadisme à une anosmie ou à une hyposmie (présente dans 80 % des cas) et le plus souvent à une grande taille du fait de l'absence de soudure des cartilages de conjugaison, ou d'un hypogonadisme hypogonadotrophique idiopathique.

Le traitement est substitutif et on débute par la prescription d'œstrogènes seuls en continu pour permettre le développement mammaire.

Insuffisance ovarienne primaire

Les taux de FSH et LH sont élevés.

Principales causes :

1. La cause la plus fréquente est une dysgénésie gonadique : syndrome de Turner (45,X ou autres anomalies de structure de l'X), dysgénésie à caryotype XY ou mosaïques. Le syndrome de Turner s'accompagne d'anomalies du morphotype qui permettent d'évoquer d'emblée ce diagnostic (petite taille, cou palmé, implantation basse des cheveux, nævi cutanés, cubitus valgus, raccourcissement du 4^e métacarpien) et peut s'associer à

un diabète, une malformation rénale (rein unique ou en fer à cheval), cardiaque (coarctation, communication interauriculaire ou ventriculaire), osseuse (plateau tibial en enclume, dysmorphies vertébrales). Le traitement substitutif œstroprogestatif est précédé dans ce cas d'un traitement spécifique par hormone de croissance. En cas de présence de Y, une gonadectomie s'impose pour éviter un gonadoblastome.

2. Syndrome de l'X fragile : retard mental, blépharospasme peuvent l'évoquer ; sa recherche est systématique surtout en cas de notion familiale.

3. Causes génétiques : des mutations du récepteur de la FSH entraînant une « résistance aux gonadotrophines » ont été décrites mais restent rares.

Retard pubertaire simple

C'est l'explication la plus fréquente, mais elle n'est retenue qu'une fois les autres causes éliminées. Sont en faveur d'un retard pubertaire simple (voir p. 935), la notion familiale, des taux bas de FSH et de LH, un âge osseux en retard par rapport à l'âge physiologique. L'IRM hypophysaire est normale.

II. SANS IMPUBÉRISME

Un développement pubertaire témoigne d'une fonction ovarienne au moins partielle.

Anomalies des organes génitaux externes

Le développement morphologique est parfaitement féminin et l'examen gynécologique montre une *imperforation hyménéale* ou une *atrésie vaginale* associées à une absence d'utérus dans le cadre du *syndrome de Rokitansky-Kuster*.

Anomalies du tractus génital

Le *syndrome de féminisation testiculaire* ou *pseudo-hermaphrodisme masculin* à caryotype XY résulte de mutations du gène du récepteur des androgènes. Il se traduit par l'acquisition des caractères sexuels secondaires féminins, mais par l'absence de pilosité pubienne ou axillaire.

L'examen clinique constate un vagin court, l'absence d'utérus et éventuellement des gonades situées en position inguinale. Les taux d'œstradiol et de LH sont augmentés et le taux de testostérone est supérieur à celui des hommes normaux.

Après la puberté accomplie, une gonadectomie doit être effectuée en raison du risque de dégénérescence et un traitement substitutif œstroprogestatif instauré.

Aménorrhée primaire avec hyperandrogénie

1. D'origine ovarienne : syndrome des ovaires micropolykystiques (voir ci-dessous), tumeurs virilisantes de l'ovaire (voir ci-dessous).

2. D'origine surrénalienne : hyperplasie congénitale des surrénales à révélation tardive (voir p. 933), corticosurrénalome (voir p. 931).

Voir Aménorrhée secondaire, ci-dessous.

AMÉNORRHÉE SECONDAIRE

Absence de menstruations depuis plus de 3 mois chez une femme antérieurement réglée.

Diagnostic

1. Chercher les signes d'une grossesse ignorée, d'un hypogonadisme (sécheresse vaginale, diminution de la pilosité pubienne et axillaire et du développement mammaire), d'une galactorrhée, d'une hyperandrogénie, de maladies thyroïdiennes (hypothyroïdie) ou des surrénales (insuffisance surrénalienne ou hypercorticisme).

2. S'enquérir d'éventuels antécédents infectieux ou traumatiques locaux (curetage), de traitements psychotropes, chimiothérapiques, radiothérapiques.

Explorations

1. Dosage des bêta-hCG (grossesse) et de la prolactine (adénome).
2. Dosage couplé de œstradiol-FSH donne une très bonne orientation.
3. Un test au progestatif positif (voir p. 1728) est un excellent reflet de la persistance d'une imprégnation œstrogénique souvent sous-estimée par les dosages.
4. Des taux plasmatiques hauts d'androgènes (testostérone et delta-4-androstènedione) orientent vers le syndrome des ovaires polykystiques ou une hyperplasie surrénalienne par bloc enzymatique surrénalien, voire une tumeur virilisante des ovaires ou de la surrénale.
5. L'imagerie par résonance magnétique de l'hypophyse permet de révéler l'existence d'un éventuel adénome.
6. L'hystérosalpingographie ou l'hystéroscopie peuvent confirmer la présence de synéchies utérines.

Principales causes

1. *Grossesse* : cause la plus fréquente (dosage de bêta-hCG).
2. *Hyperprolactinémie* (taux > 20 ng/ml) : deuxième cause d'aménorrhée secondaire après la grossesse (25 % des cas). Voir Adénome à prolactine (p. 912) et Galactorrhée (p. 937).
3. *Aménorrhée post-pilule* : dans 25 % des cas, il existe une hyperprolactinémie ; en l'absence d'anomalie hormonale, il s'agit d'une inertie de l'axe gonadotrope.
4. *Cause utérine* (synéchie après infection ou curetage) : évoquée en cas de courbe de température diphase.
5. *Maladies générales* : insuffisance rénale chronique, hépatopathie, cardiopathie. L'aménorrhée n'est qu'un épiphénomène dont la régression est souvent liée à l'amélioration de l'affection sous-jacente.
6. *Aménorrhées hypothalamiques* : les taux plasmatiques d'œstradiol et des gonadotrophines sont effondrés. Principales causes organiques : craniopharyngiome (voir p. 915), pinéalome, gliome, irradiation de la région hypothalamo-hypophysaire. Fréquence des causes fonctionnelles : choc affectif, déception sentimentale, troubles de l'alimentation, entraînement physique intense. Selon la sévérité de l'atteinte, le traitement consistera en la prescription de progestatif 10 jours par mois, ou un traitement substitutif œstroprogestatif, en ménageant une fenêtre

thérapeutique semestrielle afin d'observer une éventuelle reprise de la fonction gonadotrope.

7. *Syndrome de Sheehan* : nécrose hypophysaire survenant lors d'un accouchement très hémorragique ou de tout autre traumatisme à l'origine d'un collapsus et d'une nécrose ischémique. Il se traduit par l'absence de retour de couches en post-partum, l'absence de montée laiteuse et un panhypopituitarisme. Le traitement est substitutif et concerne les axes endocriniens déficitaires.

8. *Traumatisme crânien avec section de tige.*

9. *Insuffisance ovarienne prématurée* (voir p. 1360).

10. *Syndrome des ovaires micropolykystiques* (syn : syndrome de Stein-Leventhal) : évoqué devant une spanioménorrhée anovulatoire s'accompagnant d'une hyperandrogénie clinique (hirsutisme, acné) et de gros ovaires. L'échographie pelvienne révèle des ovaires micropolykystiques et une hypertrophie du stroma. Les androgènes plasmatiques sont hauts et les taux de gonadotrophines le plus souvent dissociés (LH haute avec réponse explosive lors du test à la GnRH, FSH normale ou basse). La restauration du cycle peut être obtenue par la prescription de progestatifs 10 jours par mois. Une hyperandrogénie majeure est traitée par l'association d'acétate de cyprotérone et d'un œstrogène. La prescription d'une association œstroprogestative est aussi possible.

11. *Tumeur virilisante*

a) Tumeur ovarienne (arrhénoblastome, tumeur à cellules du hile, tumeur à cellules de Berger ou à cellules stéroïdiennes). Doit être évoquée devant la survenue rapide de signes d'hyperandrogénie, de virilisation et d'une aménorrhée secondaire chez une femme jusque-là bien réglée. Les taux plasmatiques de testostérone sont le plus souvent supérieurs à 1,5 ng/ml et les taux de gonadotrophines bas. Les examens morphologiques (échographie pelvienne, IRM) peuvent ne pas être contributifs en raison de la très petite taille des tumeurs et l'on recourt au cathétérisme sélectif des veines ovariennes et surrénales pour mettre en évidence une asymétrie de sécrétion des androgènes entre les deux ovaires signant l'unilatéralité de la tumeur et guidant le geste chirurgical.

b) Corticosurrénalome (voir p. 931).

12. *Hyperplasie bilatérale des surrénales à révélation tardive* (voir p. 933) : en cas de désir de grossesse, le traitement par l'hydrocortisone freine la stimulation des surrénales par l'ACTH, entraîne la diminution de la sécrétion des androgènes surrénaux, et permet de rétablir des ovulations. L'acétate de cyprotérone bloque l'action des androgènes au niveau cutané et assure la contraception.

MÉNOPAUSE

La ménopause représente l'arrêt de la fonction ovarienne. L'âge moyen de la ménopause se situe entre 50 et 52 ans, avec des extrêmes allant de 45 à 55 ans.

Attention ! En anglais, le terme *pré-ménopause* désigne la période d'activité génitale de la puberté à la ménopause. Dans les deux langues, la *ménopause* ou *post-ménopause* désigne la ménopause confirmée.

I. PRÉ-MÉNOPAUSE

Période durant 2 à 4 ans, mais pouvant varier selon les patientes de quelques mois à 10 ans, annoncée par des troubles des règles, précédant de plusieurs années l'aménorrhée.

La pré-ménopause comporte classiquement trois phases : a) la première, dite « phase folliculaire courte », est caractérisée par la précocité des ovulations au sein de cycles courts ; b) la seconde, dite du « corps jaune inadéquat » : les ovulations deviennent tardives et de qualité médiocre, les cycles irréguliers avec une hyperœstrogénie relative ; c) la troisième se traduit par de longues périodes d'anoovulation, dues à l'épuisement du capital folliculaire. Elle se caractérise biologiquement par une insuffisance en progestérone responsable de dystrophies du tractus génital féminin observées à cette période (hyperplasie endométriale, fibromes, mastopathie bénigne).

Diagnostic

Syndrome prémenstruel. Mastodynie. Irrégularités menstruelles. Ménorragies de l'hyperplasie endométriale ou des fibromes ; métrorragies des polypes.

Explorations

a) La courbe ménothermique et les dosages hormonaux (œstradiol, FSH, LH) peuvent mettre en évidence l'altération de la fonction ovarienne.

b) Le test au progestatif positif (voir p. 1728) témoigne de la persistance d'imprégnation œstrogénique.

Traitement

1. La première phase ne nécessite pas de traitement particulier.

2. Par la suite, la prescription de progestatif 10 jours par mois (du 16^e au 25^e jour du cycle) ou de contraception progestative permet de compenser l'hyperœstrogénie absolue ou relative et, de ce fait, de corriger les symptômes cliniques prémenstruels, de régulariser les cycles et d'éviter la constitution de maladies dystrophiques des tissus cibles (sein, utérus).

II. MÉNOPAUSE

L'effondrement du taux des œstrogènes circulants qui se produit lors de la ménopause confirmée peut être à l'origine de manifestations cliniques et de complications.

1. À court terme : aménorrhée, bouffées de chaleur avec sueurs profuses diurnes et nocturnes, tendance dépressive, atrophie génitale, dyspareunie et troubles urinaires.

2. À long terme : augmentation du risque cardiovasculaire et augmentation de la vitesse de déminéralisation osseuse pouvant aboutir à la constitution d'une ostéoporose avec risque de fracture.

Diagnostic

1. Le test au progestatif négatif signe la privation œstrogénique et la ménopause confirmée.

2. L'examen clinique, outre le poids et la tension artérielle, permet de vérifier l'état mammaire et pelvien et de réaliser des frottis cervico-vaginaux.

Explorations

a) Il n'est guère nécessaire de recourir aux dosages hormonaux (taux effondrés de E2 et hauts de FSH et LH).

b) Les examens suivants sont utiles dans l'optique d'un traitement hormonal substitutif : glycémie, cholestérol et triglycérides, mammographie systématique afin de rechercher un éventuel cancer infraclinique.

Traitement

Le traitement œstrogénique est le traitement spécifique des troubles de la ménopause. On ne débute le traitement hormonal substitutif qu'après une période de 3 mois pendant laquelle le traitement progestatif séquentiel n'aura pas entraîné d'hémorragie de privation.

Ce traitement doit répondre à des règles de sécurité (respect des contre-indications cellulaires et/ou métaboliques), d'efficacité, et d'adaptabilité.

1. Contre-indications absolues au traitement hormonal substitutif

- a) Antécédents personnels de cancer du sein ou de l'endomètre.
- b) Maladies de système œstrogéno-dépendantes comme le lupus érythémateux disséminé, anticardiolipines, antécédents vasculaires thrombo-emboliques et artériels.

2. *Contre-indications relatives* : fibromyomes, endométriose, mastopathie bénigne, antécédents familiaux de cancer du sein.

3. Parmi les molécules de substitution actuellement disponibles, les œstrogènes de synthèse ne sont plus utilisés. Les œstrogènes naturels peuvent être administrés par voie orale ou par voie extra-digestive (gel percutané, ou dispositif transdermique : « patch »). La voie extra-digestive permet d'éviter les inconvénients métaboliques du premier passage hépatique (stimulation de la synthèse de VLDL-triglycérides, facteurs de la coagulation, angiotensinogène).

4. Le traitement œstrogénique substitutif doit être associé, en l'absence d'hystérectomie, à l'administration continue ou séquentielle (au minimum 12 jours/mois) d'un traitement progestatif, dont le principal objectif est de s'opposer à la survenue d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre. On utilise de préférence la progestérone naturelle ou ses dérivés, dénués d'effet métaboliques et vasculaires.

5. Le schéma le plus utilisé est l'administration combinée de l'œstrogène et du progestatif du 1^{er} au 25^e jour du mois. Si les femmes veulent conserver des règles ou chez les femmes jeunes (insuffisance ovarienne prématurée), le traitement associe des œstrogènes du 1^{er} au 25^e jour du mois à un progestatif du 14^e au 28^e jour ; les associations œstroprogestatives fixes ne permettent pas d'adaptation individuelle au traitement.

La surveillance de ce traitement justifie un examen clinique tous les 6 à 12 mois, une mammographie tous les 2 ans, afin d'apprécier son efficacité, sa bonne tolérance, et de dépister l'éventuelle apparition d'une contre-indication.

INSUFFISANCE OVARIENNE PRÉMATURÉE

Syn : ménopause précoce, défaillance prématurée des ovaires. Ménopause avant l'âge de 40 ans. Prévalence : 2-3 % des femmes de moins de 40 ans.

Principales causes :

- 1. Agressions chimiques ou physiques : chimiothérapie (busulfan, cyclophosphamide, alkylants), radiothérapie, exérèse chirurgicale, infection virale.

2. Dysgénésie gonadique :

a) elle peut résulter d'anomalies du chromosome X : syndrome de Turner (45,X), translocation X/autosome, délétion interstitielle du chromosome X, trisomie X. Les zones importantes pour le fonctionnement ovarien sont situées sur le bras long du chromosome X avec deux régions critiques (Xq13-22 ; Xq22-26), et certains gènes candidats ont été individualisés (syndrome de l'X fragile, DIA : *diaphanous drosophila melanogaster*) ;

b) parfois, le morphotype et le caryotype sont normaux et l'on retrouve une agénésie gonadique ; on parle alors de dysgénésie gonadique pure.

3. Mutation du récepteur de la FSH.

4. Dysfonctionnement immunitaire dans un contexte de maladie auto-immune (thyroïdite chronique, plus rarement maladie de Basedow, insuffisance surrénalienne, hypoparathyroïdie, diabète auto-immun), d'aplasie congénitale du thymus, ou isolé.

La cause reste indéterminée dans plus de 95 % des cas.

Diagnostic

1. Aménorrhée primaire ou secondaire associée à des bouffées de chaleur (seulement si aménorrhée secondaire ou si traitement œstrogénique avant) et à une dyspareunie.

2. Préciser l'histoire des cycles, les antécédents médicaux et chirurgicaux ; rechercher des antécédents familiaux de ménopause précoce.

Explorations

1. Taux effondrés d'œstradiol et hauts de gonadotrophines sur plusieurs prélèvements.

2. Échographie ovarienne, si possible par voie vaginale : elle permet d'apprécier le volume ovarien, de compter d'éventuels follicules.

3. Caryotype.

4. Recherche d'auto-anticorps (anti-ovaires, anti-thyroïdiens, anti-surrénaux).

Traitement

Traitement hormonal substitutif pour compenser la carence œstrogénique prématurée (voir Ménopause ci-dessus). Don d'ovocyte en cas de désir de grossesse.

DYSFONCTIONNEMENTS SEXUELS

1. *Vaginisme* : contraction douloureuse empêchant toute pénétration, présente lors des premières tentatives de rapports. Un examen soigneux doit vérifier l'absence d'obstacle hyménal ou vaginal qui devrait être traité.

2. *Frigidité* : absence de plaisir sexuel. Elle peut être complète (absence de la phase érectile sécrétoire et de la phase orgasmique) ou limitée à une anorgasmie simple.

3. *Dyspareunie* : douleur perçue au moment des rapports. Elle peut être d'introduction, par cause locale (infection [mycose, herpès...], anomalie anatomique, lichen scléro-atrophique) ou profonde le plus souvent d'origine organique (cervicite, rétroversion utérine, annexite, endométriose).

DIAGNOSTIC DES AFFECTIONS MAMMAIRES

La question essentielle est celle de la nature bénigne ou maligne des lésions observées.

I. ADÉNOME DU SEIN

Syn : fibroadénome. Tumeur bénigne, observée entre 20 et 30 ans.

Diagnostic

Tumeur bénigne unilatérale, indolente, mobile sur et sous les plans voisins, régulière et bien limitée.

Explorations

1. Mammographie : opacité régulière, parfois porteuse de grosses calcifications lisses et régulières, parfois difficile à individualiser au sein de glandes jeunes et denses.

2. Échographie mammaire : formation nodulaire à contours nets et réguliers, à grand axe horizontal, hypoéchogène, homogène, avec renforcement postérieur des ultrasons.

3. Bien que la spécificité du diagnostic échographique des fibroadénomes soit bonne, il convient de confirmer systématiquement le diagnostic des localisations solitaires chez les femmes de plus de 30 ans par une cytoponction ou une microbiopsie.

Traitement

1. Un traitement médical par progestatif peut se discuter dans les formes à prédominance épithéliale.

2. L'exérèse chirurgicale n'est que rarement indiquée : gêne, taille > 3 cm ou augmentation, avant une grossesse, lésion d'apparition récente chez une femme de plus de 35 ans.

II. KYSTES DU SEIN**Diagnostic**

Basé sur l'apparition souvent brusque et douloureuse. À l'examen, tuméfaction plus rénitente, régulière ou polycyclique, mobile sur les plans voisins.

Explorations

1. Ponction avec examen cytologique. Si le liquide est clair, on peut compléter l'exploration par une insuflation et une radiographie.

2. L'échographie mammaire est la méthode de détection la plus fiable des kystes mammaires : lacune transsonore, anéchogène, bien circonscrite, avec renforcement postérieur.

3. La mammographie décèle mal les kystes dans les seins jeunes et denses ; dans les seins radio-transparents, l'image typique est une opacité ronde ou ovale, homogène, à contours réguliers, moins dense que celle des tumeurs solides.

Traitement

1. Médical, il repose sur les progestatifs, d'autant plus qu'il existe une mastose active associée.

2. Chirurgical, soit d'emblée si la cytologie est suspecte ou maligne, en présence de végétations intra-kystiques, soit secondairement en cas de récurrence rapide après ponction évacuatrice.

III. GALACTOCÈLES

Kystes laiteux qui se forment durant la lactation ayant les mêmes caractéristiques que le kyste banal dont le diagnostic repose sur la cytoponction.

IV. LIPOMES

Tumeurs indolentes, régulières, molles ou élastiques, isolées ou multiples, transparentes en mammographie. Le recours à l'exérèse est rarement nécessaire au diagnostic.

V. CYSTOSTÉATONÉCROSE

Syn : adiponécrose.

Diagnostic

Lésion observée préférentiellement chez la femme ménopausée, spontanément ou après un traumatisme. Le plus souvent infraclinique, elle peut apparaître sous la forme d'une petite masse limitée, parfois d'allure suspecte (rétraction cutanée, adhérence).

Explorations

Aspect mammographique habituellement typique : image claire, finement cerclée.

VI. MALADIE POLY-ADÉNOMATEUSE

Observée chez la femme jeune.

Diagnostic

Nodules multiples dans les seins, difficiles à surveiller autrement que par l'IRM.

Traitement

Certains associent un traitement anti-œstrogénique (tamoxifène) et progestatif (norstéroïdes) en continu.

VII. MASTOSE FIBROKYSTIQUE

Fréquente chez les femmes entre 40 et 50 ans, période de la vie génitale souvent contemporaine d'une hyper-œstrogénie relative liée à une insuffisance lutéale.

Diagnostic

Basé sur :

1. La notion de mastodynies : tension mammaire douloureuse.
2. Une tuméfaction isolée ou un « placard mastosique », ferme, ou micronodulaire, plus ou moins sensible, souvent localisé aux quadrants supéro-externes.

Explorations

1. La mammographie est d'interprétation délicate chez les femmes aux seins très denses ; elle révèle souvent des lésions diffuses micro- ou macro-nodulaires, parfois des microcalcifications bilatérales.
2. L'échographie précise le caractère liquidien ou solide des lésions et permet des cytoponctions ou mieux maintenant des microbiopsies dirigées.
3. Le développement préférentiel d'une lésion, son caractère atypique d'emblée ou au cours de la surveillance imposent le recours à l'exérèse pour examen anatomopathologique.

Traitement

Le traitement progestatif (21 jours/28) permet la sédation des douleurs et la régression des nodules et des kystes. Son efficacité est d'autant plus marquée qu'il s'agit de lésions récentes et peu organisées,

sans sclérose, encore hormono-dépendantes. Ce traitement doit être continué jusqu'à la ménopause, associé à une surveillance régulière, clinique, échographique et mammographique.

ANOMALIES MAMMAIRES PARIÉTALES

1. *Sein inflammatoire* : en dehors de l'allaitement, évoquer une mastite bactérienne, granulomateuse (pseudo-abcès avec fistulisation fréquente), mais surtout une mastite carcinomateuse, forme aiguë du cancer du sein.

2. *Raideur cutanée* : localisée, ride fixée ; peut être due à une cicatrice, à un cancer sous-jacent, à une maladie de Mondor (phlébite segmentaire sous-cutanée).

3. *Hématomes* : généralement post-traumatiques, parfois révélateurs d'une tumeur.

4. *Lésions dermatologiques* : kystes sébacés, molluscum.

5. *Lésions mamelonnaires* : rétraction congénitale ou sénile, séquelle de galactophorite, rétraction, enraidissement mamelonnaire d'un cancer, lésion eczémateuse et érosive d'une maladie de Paget du mamelon qui doit faire rechercher un cancer profond.

ÉCOULEMENTS MAMELONNAIRES

Principales causes :

1. Bénignes : ectasie galactophorique segmentaire ou diffuse, papillome, dilatation distale d'involution.

2. Malignes : papillomatose diffuse à la limite de la malignité, cancer intra-canaulaire.

Diagnostic

Écoulement séreux, voire sanglant, unipore unilatéral, qui doit être distingué des galactorrhées et colostrorrhées physiologiques, multipores, bilatérales.

Explorations

1. Examen cytologique du liquide d'écoulement.

2. Mammographie : la présence de microcalcifications est très significative d'un carcinome.

3. Galactographie : peut mettre en évidence une modification de l'arbre galactophorique (lacune, interruption).

Traitement

1. Si l'écoulement est sanglant ou seulement suspect, ou en cas de lacune intra-canaulaire, l'indication chirurgicale est impérative (lésion galactophorique maligne in situ ou invasive dans 10 % des cas).

2. Si la cytologie est normale, l'intervention est légitime s'il existe des modifications de l'arbre galactophorique, et ce d'autant plus que l'écoulement est unilatéral, voire uni-orificiel, d'apparition récente et sans cause.

CANCER DU SEIN

Incidence : plus de 42 000 nouveaux cas annuels et 11 000 décès. Elle croît avec l'âge : exceptionnel avant 25 ans, 50 % des cas entre 35 et 55 ans, et encore 46 % des cas après 56 ans.

Facteurs de risque en dehors du pays et de l'âge : antécédents familiaux de cancer du sein surtout de premier degré, bilatéral et avant la ménopause (risque relatif multiplié par 4), mastopathie hyperplasique avec atypies cellulaires, antécédents personnels de cancer de l'ovaire ou de l'endomètre, première grossesse après 35 ans, irradiation thoracique avant l'âge de 20 ans.

Les formes héréditaires (mutation constitutionnelle d'un gène de prédisposition : *BRCA1* ou *BRCA2*) sont évoquées devant le nombre et la répartition des cas,

l'âge d'apparition, le caractère bilatéral de l'atteinte. Elles représentent environ 5 % des cancers du sein. Pour les femmes ayant une mutation de *BRCA1/2*, la probabilité de développer un cancer du sein au cours de la vie se situe entre 30 et 80 %, et un cancer de l'ovaire entre 16 et 63 %.

Le pronostic est fonction de la précocité du diagnostic et du traitement. Survie à 5 ans : 85 % pour une tumeur de moins de 2 cm sans ganglions ni métastase, 65 % pour une tumeur de moins de 5 cm sans métastases, 40 % si la tumeur mesure plus de 5 cm avec adhérences et ganglions envahis, 10 % s'il existe des métastases.

Diagnostic

1. Nodule palpable : la circonstance de découverte habituelle est celle d'un nodule mammaire dur, irrégulier, peu mobile sur et sous les plans voisins, indolent, découvert par la patiente (autopalpation) ou lors de l'examen mammaire, parfois d'une rétraction mamelonnaire ou cutanée (signe du « capiton »), plus rarement un écoulement. Il faut explorer les aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires, examiner le côté opposé et rechercher des signes inflammatoires d'évolutivité.

2. Dépistage de plus en plus souvent par mammographie : systématique à partir de 50 ans et discuté à partir de 40 ans.

Explorations

1. Mammographie : opacité stellaire, spiculaire ou nodulaire, nébuleuse avec halo clair péri-tumoral, épaississement cutané localisé, rétraction cutanée ou mamelonnaire, microcalcifications à la limite de la visibilité, denses, groupées et irrégulières.

2. Échographie mammaire : elle ne remplace pas la mammographie car elle ignore les microcalcifications, mais elle détecte les nodules infracliniques et mal vus à la mammographie. Un nodule est suspect lorsque ses dimensions antéro-postérieures sont supérieures à ses dimensions transversales, quand son contour est anguleux ou microlobulé, son échogénicité inférieure à celle de la graisse, et qu'il existe une atténuation postérieure du faisceau ultrasonore.

3. Toute lésion suspecte doit faire l'objet de microbiopsies sous contrôle stéréotaxique (microcalcifications) ou sous échographie ou de biopsie chirurgicale après repérage.

4. Recherche des récepteurs hormonaux sur le tissu tumoral.

5. Avant traitement : ACE, CA153, échographie hépatique, radiographie du thorax.

6. Proposer une enquête génétique (gènes *BRCA1/2*) en cas de cancer du sein ou de l'ovaire dans la famille, si sujet jeune ou forme bilatérale.

Traitement

1. Chirurgie locale plus ou moins étendue :

a) tumorectomie si tumeur unique, taille de moins de 3 cm d'emblée ou après chimiothérapie néoadjuvante, avec curage axillaire ou ganglion sentinelle (petite lésion < 1,5 cm) ;

b) mastectomie associée à un curage axillaire dans les autres cas et si cancer rétroaréolaire.

2. Radiothérapie (systématique en cas de tumorectomie), chimiothérapie, hormonothérapie (anti-œstrogènes, inhibiteurs de l'aromatase) en fonction du geste chirurgical réalisé, de l'âge de la patiente, du grade de la lésion, de l'envahissement ganglionnaire, de la présence ou non de récepteurs hormonaux.

STÉRILITÉ DU COUPLE

La fertilité est la capacité de concevoir, c'est-à-dire de débiter une grossesse. L'infertilité est l'incapacité de concevoir et lorsqu'elle est définitive on parle de stérilité. Après 1 an de rapports sexuels non protégés sans grossesse, 10 % des couples sont potentiellement stériles. Aucune investigation ne doit être réalisée avant ce délai chez des patients de moins de 30 ans si l'anamnèse et l'examen clinique n'y incitent pas. Après 35 ans, l'enquête étiologique doit être faite plus rapidement. La mise en œuvre des examens doit être simultanée chez l'homme et chez la femme.

I. STÉRILITÉS FÉMININES

Diagnostic

1. Préciser la durée de l'infertilité, l'âge de la patiente, son poids, sa taille, ses antécédents gynécologiques : âge des premières règles, régularité des cycles, syndrome prémenstruel, antécédents de maladie sexuellement transmissible, mode de contraception (stérilet), grossesses antérieures et leur déroulement (interruption volontaire, grossesse extra-utérine, curetage), antécédents obstétricaux ; les antécédents de chirurgie abdominale ou pelvienne, tabagisme, prise de toxiques ou de médicaments.

2. Vérifier l'absence de malformations vulvo-vaginales, de maladie gynécologique, rechercher des signes cliniques d'hypo-œstrogénie ou d'hyperandrogénie, l'aspect d'un frottis cervico-vaginal récent.

3. L'examen mammaire doit être systématique à la recherche notamment d'une galactorrhée. Le toucher pelvien évalue la taille et la position de l'utérus et des ovaires.

Explorations

1. Étude de l'ovulation par la courbe thermique.
2. Dosages d'œstradiol, de FSH et pour certains d'AMH (hormone anti-müllérienne) au 3^e jour du cycle pour évaluer la réserve ovarienne.
3. Hystérosalpingographie.
4. Spermogramme et spermoculture.
5. Étude de l'interaction glaire/spermatozoïdes par le test post-coïtal dit test de Hühner (voir p. 1727).
6. Explorations hormonales à compléter en fonction des données de l'interrogatoire et de l'examen clinique : LH, prolactinémie, testostérone, delta-4-androstènedione, S-DHA, TSH.

Principales causes

1. *Trouble des rapports*
 - a) Obstacle mécanique : diaphragme vaginal ou anomalie hyménéale relèvent d'un traitement chirurgical.
 - b) Vaginisme et dyspareunie fonctionnelle nécessitent un abord sexothérapeutique.
 - c) Impuissance du conjoint d'origine organique ou fonctionnelle.
2. *Maladies du col* (20 % des cas)
 - a) Endocervicite, souvent associée à une infection haute. Présence de polynucléaires dans la glaire, négativité du test post-coïtal, immobilité de la majorité des spermatozoïdes : traitement antibiotique prolongé par voie générale.

b) Glaire insuffisante ou anormale, à la suite d'une cautérisation de l'endocol, d'une conisation, ou associée à une dysovulation avec insuffisance lutéale. Peut être traitée par l'administration d'œstradiol-17-bêta pendant quelques jours avant l'ovulation. En l'absence d'efficacité, il faut faire appel à des injections de FSH (à J9, J11, J13 du cycle). Si ces traitements demeurent inefficaces, recourir aux inséminations intra-utérines.

c) Glaire incompatible avec le sperme pour des raisons immunologiques. Cause rare, mais de traitement difficile, qui justifie le recours à l'insémination intra-utérine.

3. *Stérilités utérines corporéales* (5 % des cas). Les fibromyomes doivent être opérés, de même que les synéchies post-traumatiques. Les polypes doivent être réséqués sous hystéroscopie. Les malformations utérines donnent plutôt lieu à des fausses couches qu'à une infertilité.

4. *Stérilités tubo-péritonéales* (25 à 30 % des cas). Les séquelles d'annexite sont évoquées par l'interrogatoire et confirmées par l'hystérosalpingographie. Une coelioscopie avec épreuve au bleu permet de préciser les lésions et de proposer un traitement adapté (chirurgie percoelioscopique, microchirurgie, fécondation in vitro). Si les lésions sont sévères ou dans les endométrioses à trompes altérées, les recommandations actuelles vont dans le sens de l'orientation vers une fécondation in vitro d'emblée.

5. *Stérilités endocriniennes* (15 à 20 % des cas)

a) *Anovulations d'origine hypothalamique* (syndrome de Kallmann-De Morsier, hypogonadisme hypogonadotrophique idiopathique, voir p. 1355) ou acquise (séquelle d'anorexie mentale, aménorrhée post-pilule). Lorsque le déficit est sévère (stade 2 et 3 de la classification de Leyendecker), le traitement de choix consiste en l'administration pulsatile de GnRH par voie IV ou SC, qui permet d'obtenir d'excellents résultats (taux de grossesses entre 75 et 95 %) avec un risque faible d'hyperstimulation ovarienne et de grossesses multiples. Les déficits partiels (stade 1 de la classification de Leyendecker) relèvent en première intention d'un traitement par citrate de clomiphène.

b) *Anovulations d'origine hypophysaire* (syndrome de Sheehan, séquelles d'hypophysectomie, hémochromatose). Dans ces cas, le traitement repose sur les gonadotrophines humaines du type HMG associées à l'hCG, avec un risque sérieux d'hyperstimulation ovarienne et de grossesses multiples.

c) *Anovulations avec hyperprolactinémie* (fonctionnelle, micro- ou macro-adénome à prolactine, selle turcique vide). Le traitement par agonistes dopaminergiques obtient souvent une normalisation des taux de prolactine et la restauration de cycles ovulatoires, sauf en cas de déficit gonadotrope associé. Un traitement chirurgical par voie transphénoïdale peut être proposé d'emblée en cas de micro-adénome ou secondairement en cas de résistance ou d'intolérance au traitement médical. En cas de macro-adénome, la grossesse ne sera autorisée qu'après stabilisation de la lésion, sous couvert d'un traitement médical prolongé durant la grossesse et d'une surveillance rapprochée (champ visuel tous les 3 mois).

d) *Dystrophie ovarienne micropolykystique* (maladie de Stein-Leventhal). En cas de surcharge pondérale associée, l'obtention d'une perte de poids peut permettre la restauration de cycles ovulatoires parfois aidée par l'utilisation de la metformine. Le citrate de clomiphène est utilisé en première intention (2 comprimés du 5^e au 9^e jour du cycle), de préférence 1 cycle sur 2, en raison d'un effet rebond possible. Mais on est parfois obligé de faire appel à l'injection de gonadotrophines (FSH recombinante ou hMG-hCG) ; la stimulation ovarienne doit alors être prudente compte tenu du risque élevé d'hyperstimulation ovarienne. En cas d'échec, le recours au drilling ovarien percoelioscopique peut être proposé.

e) *Insuffisance lutéale idiopathique*. Elle répond bien aux traitements de stimulation par le citrate de clomiphène ou par les gonadotrophines.

6. *Stérilités ovariennes* (< 5 % des cas). L'insuffisance ovarienne avec taux hauts de FSH et absence de follicules ovariens est une cause de stérilité définitive. On proposera alors le recours au don d'ovocytes.

II. STÉRILITÉS MASCULINES

Parmi les couples stériles, une responsabilité masculine est impliquée dans environ 40 % des cas. Une infécondité masculine, au même titre qu'une infécondité féminine, doit être recherchée en l'absence de grossesse après un an de rapports sexuels non protégés.

Diagnostic

1. Préciser s'il s'agit d'une infécondité primaire ou secondaire, les antécédents, notamment de cryptorchidie, de hernie inguinale bilatérale opérée, de traumatisme testiculaire, de varicocèle, infectieux (MST, tuberculose, orchio-épididymites) ; apprécier le mode de vie (exposition professionnelle : chaleur, solvants, médicaments, prise de toxiques, tabagisme).

2. Étude du morphotype (poids, taille, aspect eunuchoïde, signes d'hypoandrisme, gynécomastie), de la verge, du scrotum, du volume testiculaire et des épидидymes, des canaux déférents et rechercher une varicocèle. Le toucher rectal précise la taille et la consistance de la prostate.

Explorations

1. Spermogramme avec spermocytogramme (voir p. 1702). Anormal, il doit être contrôlé 3 mois plus tard. Normal, il doit être complété par l'étude de l'interaction spermatozoïdes/glaire (test post-coïtal ou test de Hühner, voir p. 1727).

2. Si le test post-coïtal est négatif et l'anomalie en cause peu évidente, poursuivre par un test croisé d'interaction sperme-glaire *in vitro* (étude de la glaire avec un sperme, contrôle et étude du sperme avec une glaire, contrôle).

3. Dosages de testostérone, FSH, LH, prolactine, inhibine B.

Principales causes

1. Azoospermie

Absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat. Doit être confirmée par deux à trois examens réalisés à 3 mois d'intervalle. Elle doit être distinguée d'un recueil incomplet, d'une azoospermie transitoire spontanée.

ment réversible, d'une aspermie incomplète. Elle peut être sécrétoire ou excrétoire :

a) *azoospermie sécrétoire*. Origine haute dans 5 % des cas : impubérisme ou hypoandrisme à taille normale, taux plasmatiques bas de testostérone et de gonadotrophines. Bons résultats du traitement par hMG ou FSH/hCG ou du traitement par agonistes dopaminergiques en cas d'adénome à prolactine. Origine testiculaire dans 10 % des cas : volume testiculaire diminué et taux hauts de FSH. Elle peut être secondaire à une chimiothérapie, une irradiation, une orchite virale ou bactérienne, une ectopie, une anomalie chromosomique ou idiopathique. Vérifier le caryotype, l'anomalie généralement en cause étant la formule 47 XXY (syndrome de Klinefelter), et procéder à l'analyse moléculaire du bras long du chromosome Y à la recherche des microdélétions des régions DAZ (*deleted in azoospermia gene region*) ou AZF (*azoospermia factor*) trouvées chez 18 à 38 % des patients présentant une azoospermie. La biopsie testiculaire permet d'évaluer le capital et la qualité des spermatozoïdes en vue d'une micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI). En l'absence de spermatozoïdes ou en cas d'échec des tentatives d'ICSI, on pourra proposer au couple le recours à des inséminations avec sperme de donneur ;

b) *azoospermie excrétoire*. Le volume testiculaire et le taux de FSH sont normaux. Un examen clinique soigneux de l'appareil excréteur, associé à une échographie de la sphère uro-génitale et à des dosages des paramètres biochimiques du liquide séminal précise le niveau de l'obstruction (taux bas de fructose en cas d'atteinte des vésicules séminales, taux bas de carnitine en cas d'obstacle épидидymaire). Une biopsie testiculaire à visée diagnostique est parfois indiquée dans les azoospermies à FSH normale pour différencier une cause excrétoire d'une cause sécrétoire comme une anomalie méiotique. L'azoospermie excrétoire peut être congénitale par absence de déférents (il faut alors rechercher une mucoviscidose), absence de vésicules séminales, agénésie de l'épididyme ou du canal déférent, pathologie de la jonction épидидymo-déférentielle ou intra-épидидymaire. Elle peut être acquise : post-infectieuse (tuberculose, orché-épидидymite bilatérale, bilharziose) ou après vasectomie. Les tentatives de reperméabilisation (vaso-épидидymostomie bilatérale) se soldent le plus souvent par un échec et l'on aura recours à une ponction épидидymaire de spermatozoïdes suivie de procréation médicalement assistée (fécondation in vitro ou micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïde).

2. Oligospermie

Nombre de spermatozoïdes inférieur à 20 millions/ml. En dessous de 1 million/ml, l'exploration doit être celle d'une azoospermie. Il y a presque toujours en plus un certain degré d'asthénospermie et de téra-tospermie polymorphe qui réduit les capacités du sperme. Le test post-coïtal donne une meilleure évaluation fonctionnelle.

Principales causes :

a) éjaculation incomplète ou rétrograde, relevant de traitements spécifiques par les alpha-bloquants ou les sympathomimétiques ;

b) varicocèle, à rechercher par un examen Doppler des veines spermaticques. On peut proposer une cure chirurgicale ou une embolisation afin d'améliorer la qualité du sperme, d'efficacité controversée ;

c) ectopie uni- ou bilatérale ;

d) infection ou inflammation du tractus génital : leucospermie, spermoculture, ECBU, échographie du tractus uro-génital, biochimie du liquide séminal. Un traitement anti-infectieux prolongé permet d'obtenir jusqu'à 80 % de succès ;

e) idiopathique.

En cas d'échec des tentatives de traitement ou en l'absence de traitement disponible, le sperme doit être étudié après migration sur gradient de Percoll, qui peut permettre de récupérer une fraction de meilleure qualité et d'envisager des inséminations intra-utérines, sinon, selon la sévérité de l'atteinte, on aura recours à la fécondation *in vitro* ou la micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïde.

3. *Asthénospermie*

Taux de spermatozoïdes progressifs rapides inférieur à 25 %. Il est nécessaire de connaître la nécrospermie afin d'éliminer une faiblesse de mobilité liée à une absence de vitalité. Dans plus de la moitié des cas, il s'agit d'une forme idiopathique. Sinon, elle peut être liée à une hyperviscosité du plasma séminal, à l'absence de fructose, à une infection, à une dyskinésie flagellaire (syndrome de Kartagener), à une immunisation par des anticorps anti-spermatozoïdes séminaux et circulants (soupçonnée devant une auto-agglutination, un test de pénétration croisé perturbé, dépistée par le Mar test et confirmée par les immunobilles). Dans ce dernier cas, le recours aux inséminations intra-utérines après lavage du sperme sera proposé si les anticorps sont retrouvés dans le plasma séminal, alors que l'on s'orientera d'emblée vers la fécondation *in vitro* ou micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïde s'ils sont fixés sur les spermatozoïdes.

4. *Tératospermie*

Les spermatozoïdes humains ont un fort taux d'anomalies morphologiques et la normalité est fixée à 30 %, avec un index d'anomalies multiples inférieur à 1,6. En dehors des anomalies telles que la microcéphalie totale ou le flagelle court, la répercussion pronostique du spermocytogramme sur la fertilité pose des problèmes d'interprétation.

III. STÉRILITÉS INEXPLIQUÉES

Lorsque les explorations n'ont pas décelé d'anomalie, chercher une altération de la réserve ovarienne en réalisant un dosage de FSH et d'œstradiol au 3^e jour du cycle, et pratiquer une coéloscopie à la recherche d'une cause occulte d'infertilité comme une endométriose pelvienne.

Cependant, environ 20 % des stérilités demeurent inexplicables. On propose alors l'emploi d'inducteurs de l'ovulation associés à des inséminations intra-utérines.

Ce n'est qu'après l'échec des différentes attitudes thérapeutiques énoncées que l'on envisagera le recours à la fécondation *in vitro* qui permet d'obtenir un taux de grossesse d'environ 30 %, au prix cependant d'un risque élevé de grossesses multiples (23 % de jumeaux et 5 % de triplés).

Obstétrique

par F. Pachy et D. Bardou

**Voir les médicaments et traitements contre-indiqués
en cours de grossesse, p. 395.**

DIAGNOSTIC DE GROSSESSE

1. Évoqué sur :

- a) un retard de règles ;
- b) la persistance d'un décalage thermique supérieur à 37°C au-delà de la date de retour des règles ;
- c) les signes cliniques de grossesse dits « sympathiques » (nausées, tension mammaire, pollakiurie).

2. La confirmation est apportée par un test urinaire colorimétrique, un dosage plasmatique des bêta-hCG (voir p. 1733) ou une échographie endovaginale (diagnostic possible dès 4 semaines d'aménorrhée).

CALCUL DU TERME

Classiquement déterminé en fonction de la date du premier jour des dernières règles et comptabilisé en semaines d'aménorrhée, c'est-à-dire en semaines de retard de règles. Cette tradition est internationalement acceptée.

Mode de calcul

1. Sur un cycle standard de 28 jours, la fécondation a lieu 14 jours après le début des règles ; il faut donc retirer 2 semaines au nombre total de semaines d'aménorrhée pour obtenir la durée réelle de la grossesse et la date de fécondation ; la précision de cette date est de plus ou moins 4 à 5 jours. Le terme théorique de l'accouchement est fixé en France à 41 semaines d'aménorrhée ; au-delà, le terme est dit dépassé.

2. Actuellement, la date de l'accouchement est fixée avec précision (au jour près) par la courbe de température qui indique le jour de l'ovulation ou de façon évidente en cas de fécondation in vitro ; dans les autres cas, la précision est d'une semaine.

3. L'échographie entre 7 et 18 semaines d'aménorrhée est précise à 4 jours près, mais l'imprécision d'un opérateur à l'autre la limite à 7 jours, comme la date des dernières règles. Une date théorique de début de grossesse n'est à modifier que s'il existe une différence de plus d'1 semaine entre l'échographie et la date des dernières règles.

4. Au-delà de 20 semaines d'aménorrhée, l'échographie ne permet pas une datation correcte ; dans le cas où la date de début de grossesse serait inconnue, des échographies répétées tous les 15 jours à 3 semaines d'intervalle permettent de tracer une courbe de croissance que l'on superposera aux courbes de référence. L'étude Doppler est

alors une aide pour dépister un éventuel retard de croissance. La prise en charge se voudra alors la moins interventionniste possible pour éviter une prématurité induite mais la surveillance à l'approche du terme sera étroite pour ne pas méconnaître un terme dépassé.

FORMALITÉS EN COURS DE GROSSESSE

I. DÉCLARATION DE GROSSESSE

Elle doit être réalisée avant la fin de la 14^e semaine d'aménorrhée. Il est conseillé de l'adresser après l'échographie de 12-13 semaines d'aménorrhée. Cet examen confirme ou corrige la date de début de grossesse, et assure que la grossesse évolue : le risque de fausse couche dans les 3 premiers mois n'est en effet pas négligeable (15 à 25 %), et il vaut mieux éviter les démarches visant à annuler une déclaration trop précoce.

II. SURVEILLANCE DE LA GROSSESSE

Les examens à réaliser au cours de la grossesse sont listés dans le tableau 198.

Examen clinique

1. Un examen mensuel est obligatoire à partir du 4^e mois et une consultation supplémentaire vers 39 semaines d'aménorrhée est souhaitable, notamment pour les primipares en raison du risque de pré-éclampsie. Un entretien du 4^e mois réalisé par une sage-femme est actuellement proposé pour aider à préciser le projet de grossesse.

2. À l'approche du terme :

a) une surveillance tous les deux jours, associant examen clinique, rythme cardiaque fœtal et quantité de liquide amniotique en échographie, est utile ; la place de l'amnioscopie y est discutée ;

b) examen pré-anesthésique.

Examens biologiques

1. À la première consultation, sont obligatoires :

a) groupe sanguin (ABO Rhésus Kell), recherche d'agglutinines irrégulières ;

b) protéinurie et glycosurie (ce dernier ayant perdu son intérêt) ;

c) sérologies de la rubéole et de la toxoplasmose (sauf si preuve de séroconversion antérieure), syphilis ; la sérologie VIH n'est pas obligatoire, mais conseillée.

2. Sérologie mensuelle de la toxoplasmose si négative.

3. À 6 mois, sérologie de l'hépatite B.

4. Si analgésie péridurale : hémogramme, taux de prothrombine, TCA, fibrinogène.

5. Un prélèvement vaginal peut être réalisé vers 35 semaines d'aménorrhée pour dépister la présence de streptocoque B \pm *E. Coli* K1, en vue d'une éventuelle antibioprophylaxie pendant le travail après la rupture des membranes.

Surveillance échographique

Trois échographies à 12-13 semaines, 22-24 semaines et 32-34 semaines d'aménorrhée (voir Échographie en cours de grossesse, p. 1733).

Tableau 198. — Programmation des examens complémentaires.

	1 ^{er} TRIMESTRE			2 ^e TRIMESTRE			3 ^e TRIMESTRE		
Mois	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Semaines d'aménorrhée	6	11	15	20	24	28	33	37	41
Échographie			■ 12-13 SA		■ 22-24 SA		■ 32-34 SA		
Groupe sanguin	■								
RAI	■	Si Rhésus dd ou antécédent de transfusion →				□		□	□
Rubéole	□								
Toxoplasmose	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Syphilis	■								
VIH	■								
Ag HbS						■			
CMV	■								
Hémogramme	■								
Protéinurie, leucocytes, nitrites	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Glycémie à jeun et 2 h après 75 g de glucose					■				
Prélèvement vaginal								■	
Bilan péridural									■
Marqueurs sériques			□						
Amniocentèse			□						
Frottis cervico-vaginal	□								

■ Systématique. □ Selon contexte.

SA : semaines d'aménorrhée ; RAI : recherche d'agglutinines irrégulières ; Ag : antigène ;

CMV : cytomégalovirus ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

III. DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21 FŒTALE

Ce dépistage doit obligatoirement être proposé lors de la première consultation à toute parturiente, et n'est effectué qu'avec son consentement.

Principe

1. Basé sur l'appréciation d'une combinaison de critères : âge maternel, signes échographiques (épaisseur de la clarté nucale, longueur cranio-caudale), et des taux sériques de marqueurs associés au risque trisomique, selon le terme :

a) au premier trimestre (11-14 semaines), dosages de la sous-unité bêta libre de hCG et de la protéine PAPA (*pregnancy associated protein A*) ;

b) au second trimestre (16-18 semaines), on y associe le dosage de l'alpha-fœtoprotéine et/ou de l'œstriol.

2. Le risque est calculé à partir de ces données et exprimé en probabilité. Un risque supérieur à 1/250^e incite à proposer un diagnostic prénatal par amniocentèse (à partir de la 16^e semaine) ou biopsie de trophoblaste (à partir de la 12^e semaine). Cette dernière méthode fournit un diagnostic plus précoce mais l'amniocentèse est plus fiable et comporte un moindre risque d'interruption accidentelle de grossesse.

EXAMEN CLINIQUE EN DÉBUT DE GROSSESSE

Examen général

1. Âge de la patiente (amniocentèse systématiquement proposée après 38 ans), habitudes de vie (activité professionnelle, tabagisme, alcoolisme), poids et taille avant grossesse.

2. Antécédents :

a) chirurgicaux : en particulier toute intervention sur l'utérus qui pourrait faire discuter le mode d'accouchement (césarienne, myomectomie...) ainsi que toute cicatrice abdominale qui pourrait compliquer l'abord chirurgical d'une césarienne. Récupérer les comptes rendus opératoires, d'anesthésie, et d'éventuelles complications associées pour anticiper une décision si cela était nécessaire ;

b) médicaux : en particulier hypertension artérielle, accidents thromboemboliques, infections urinaires à répétition, allergies médicamenteuses, herpès génital. Antécédents transfusionnel, risque d'exposition à la maladie de Creutzfeldt-Jakob ;

c) familiaux : thromboemboliques, diabète, malformations, prise de distilbène par la mère ;

d) gynécologiques : date des dernières règles, cycles réguliers ou non, contexte de stérilité, de grossesse induite, date du dernier frottis cervico-vaginal.

Examen obstétrical

1. Nombre de grossesses débutées (geste), nombre d'accouchements (parité), complications survenues, terme et type d'accouchement, d'anesthésies, suites dans le post-partum.

2. Grossesse actuelle : terme, existence de mouvements fœtaux ressentis, notion de pertes anormales (métrorragies, leucorrhées pathologiques, écoulement de liquide), de douleurs et contractions, signes fonctionnels urinaires.

3. Examen clinique :

a) poids, tension artérielle, auscultation cardiaque et examen des seins et aires ganglionnaires (l'âge des parturientes augmentant, la grossesse peut coexister avec une affection mammaire qui ne doit pas être ignorée) ;

b) hauteur utérine, recherche de la présentation et de l'activité cardiaque fœtale ;

c) examen sous spéculum si nécessaire et toucher vaginal : renseigne sur les caractéristiques cervicales mais aussi sur le segment inférieur et le bassin.

CONGÉS PARENTAUX

I. CONGÉS DE MATERNITÉ

Régis par la loi n° 94-629 du 25 juillet 1994 relative à la famille (voir tableau 199).

Tableau 199. — *Durée des congés de maternité (en semaines).*

		PRÉNATAL	POST-NATAL	TOTAL
Naissance unique	Premier ou deuxième	6	10	16
	Troisième	8 ou 10	18 ou 16	26
Naissances multiples	Jumeaux	12 ou 16	22 ou 18	34
	Triplés et plus	24	22	46

Réglementation

Il n'existe plus actuellement de congés d'allaitement en dehors de ceux régis par convention collective (banques notamment) qui nécessite un certificat mensuel confirmant l'allaitement maternel. Dans les autres cas toute prolongation de la cessation d'activité professionnelle passe par un arrêt de travail.

II. CONGÉS DE PATERNITÉ

Régis par les articles L.1225-35, L.1225-36 et D.1225-8 du Code du travail, les articles L.331-8 et D.331-4 du Code de la sécurité sociale et l'arrêté du 9 janvier 2008 « fixant la liste des pièces justificatives à fournir pour bénéficier de l'indemnisation du congé de paternité ».

Réglementation

1. Pris après la naissance de l'enfant (et dans les 4 mois suivant celle-ci) d'une durée maximale de 11 jours calendaires (samedis dimanches et jours fériés compris). Il est au maximum de 18 jours en cas de naissance multiples. Le congé de paternité n'est pas fractionnable. Il est cumulable avec le congé de naissance de 3 jours. Ces deux congés peuvent se succéder ou être pris séparément.

2. Le salarié doit prévenir son employeur au moins un mois avant la date à laquelle il souhaite prendre ce congé. Pendant le congé de paternité, le contrat de travail est suspendu. Le salaire n'est pas maintenu. Le père peut percevoir des indemnités journalières de sécurité sociale attribuées et calculées dans les mêmes conditions que les indemnités journalières de maternité.

3. Les pères demandeurs d'emploi ou stagiaires de la formation professionnelle peuvent bénéficier du congé de paternité.

HYGIÈNE DE LA GROSSESSE

Hygiène de vie

L'usage de tabac ou de stupéfiant est nocif. La consommation d'alcool doit être proscrite. Les soins dentaires sont recommandés d'autant plus que la grossesse peut aggraver un état dentaire déficitaire. Une activité physique adaptée doit être maintenue.

Nutrition**1. Alimentation :**

a) Elle doit être équilibrée, fractionnée et normalement salée. La prise de poids est d'environ 1 kg par mois jusqu'à 8 mois puis de 2 kg/mois ; les variations normales vont de 10 à 18 kg au cours d'une grossesse avec un 50° percentile à 12 kg.

b) Les aliments riches en iode (lait, poisson, œufs, utilisation d'un sel enrichi en iode) évitent le risque de dysfonctionnement thyroïdien. En cas de carence, une supplémentation est recommandée.

2. Vitamines :

a) La prise de vitamine D₃ à 28 semaines d'aménorrhée (une dose unique de 100 000 UI) atténue le risque d'hypocalcémie néonatale.

b) La prescription d'acide folique, à la dose de 0,4 mg par jour pendant 3 mois, doit être proposée à toute patiente désirant une grossesse, idéalement en pré-conceptionnel. Elle doit être poursuivie jusqu'au début du 3^e mois de grossesse. Cette prévention est valable même en l'absence d'antécédent d'anomalie de fermeture du tube neural ou de traitement anti-épileptique.

3. Une *supplémentation en fer* peut se justifier si un état de carence en fer est probable (alimentation électorale, multiparité, dons de sang antérieurs), ou patent (hémogramme) : administration orale d'un sel de fer (1 mg/kg/jour à partir du 4^e mois).

Prévention des maladies infectieuses

1. *Listériose* (1/100 000 grossesses). Éviter les produits de charcuterie consommés en l'état (pâté, rillettes, produits en gelée, jambon...) ; préférer les produits préemballés aux produits vendus à la coupe, sinon ils devront être consommés rapidement. Éviter la consommation de lait cru et de produits à base de lait cru. Cuire soigneusement les aliments crus d'origine animale. Laver soigneusement les légumes crus et herbes aromatiques. Restes alimentaires et plats cuisinés doivent être soigneusement réchauffés avant consommation immédiate. Conserver séparément les aliments crus (viande, légumes...) et cuits. Lavage des mains et nettoyage des ustensiles de cuisine après manipulation d'aliments non cuits. Nettoyage régulier à l'eau javellisée du réfrigérateur.

2. *Toxoplasmose* (si la patiente n'est pas immunisée) : éviter le contact avec les déjections de chat, laver fruits et légumes. Éviter la viande de mouton ou bien cuire la viande. Le parasite est détruit par la congélation.

3. *Cytomégalo virus*. Éviter de partager avec un enfant allant en crèche les linges de toilette, l'eau des bains. Pendant les repas de cet enfant, ne pas ingérer d'aliments avec ses propres couverts (par exemple pour goûter ou finir le repas de l'enfant). Bien se laver les mains après l'avoir changé. Ne pas l'embrasser sur la bouche.

4. *Coqueluche*. En raison d'une résurgence des cas de coqueluche, un rappel vaccinal est recommandé au couple attendant un enfant ; la patiente sera vaccinée en post-partum.

Médicaments au cours de la grossesse

Voir pp. 390 et 395.

MOUVEMENTS DU FŒTUS

1. Les premiers mouvements sont visibles à l'échographie dès la 7^e semaine d'aménorrhée.

2. Ils ne sont perceptibles par la mère que vers 20-22 semaines d'aménorrhée si elle est primipare, et 18-20 semaines d'aménorrhée si elle est multipare. La mère ne ressent que les trois quarts des mouvements de son bébé.

3. Les mouvements du fœtus à une stimulation apparaissent vers le 4^e mois.

4. Au troisième trimestre le fœtus bouge de façon perceptible toutes les 45 minutes et ses mouvements augmentent dans la soirée, jusqu'à l'accouchement. Leur diminution à l'approche de l'accouchement constitue un motif de consultation. En cas de mort fœtale in utero, il n'est pas rare que la mère ait l'impression de percevoir des mouvements.

ACCOUCHEMENT NORMAL (PRÉSENTATIONS DU SOMMET)

L'accouchement est dit eutocique lorsqu'il se déroule normalement ; il est dit dystocique en cas de difficultés maternelles ou fœtales.

Signes marquant l'entrée en travail

1. Apparition de contractions douloureuses, régulières (5 à 10 minutes) et ne cédant pas au repos.

2. Une rupture spontanée des membranes peut précéder les contractions : noter la couleur du liquide (méconiale ; souffrance fœtale).

3. La perte du bouchon muqueux (glaires brunâtres) peut précéder d'un mois l'entrée en travail et n'a pas de signification si isolée.

Période de dilatation et d'effacement du col utérin

1. Contractions enregistrées par tocographie externe ou interne (hypokinésie de fréquence si moins de 3 contractions/10 min ; hyperkinésie si plus de 5 contractions/10 min) :

a) le diamètre de l'ouverture du col est estimé en centimètres grâce au toucher vaginal : il se dilate d'environ 1 cm/heure ;

b) le rythme cardiaque fœtal est enregistré en continu ; le rythme de base se situant entre 120 et 160 battements/min.

2. La rupture artificielle des membranes à l'aide d'un perce-membrane permet l'application de la présentation et l'accélération du travail :

a) noter la couleur du liquide ;

b) toute bradycardie fœtale survenant dans les 10 minutes de la rupture doit faire rechercher une procidence du cordon et son association à des métrorragies à un syndrome de Benkiser (rupture d'un vaisseau courant à la surface des membranes).

Engagement du fœtus

Le plus grand diamètre de la présentation a franchi le détroit supérieur constitué en avant par la symphyse pubienne, latéralement par les lignes innominées et en arrière par le promontoire. Signe de Farabeuf : au toucher vaginal, l'index et le majeur dirigés vers la deuxième pièce sacrée sont arrêtés par la présentation. Le plus souvent la dilation du col est complète (10 cm). La présentation *céphalique* est la plus fréquente : la petite fontanelle (fontanelle postérieure ou lambda : triangle formé par 3 sutures – os occipital en arrière, os pariétaux de chaque côté) perçue au toucher vaginal en constitue le repère. Dans 80 % des cas, sa situation

est en avant, situation dite occipito-iliaque gauche antérieure (OIGA) ; les présentations en OIGP (OIG postérieure), OIDP (OI droite postérieure) ou OIDA (OI droite antérieure) sont plus rares.

Dégagement et expulsion

Lors de la descente dans l'excavation pelvienne, une rotation spontanée de la tête fœtale amène l'occiput sous la symphyse pour aboutir finalement, par une déflexion de la tête au franchissement du périnée. À ce stade, une épisiotomie latéro-médiane droite peut être nécessaire pour faciliter l'expulsion. Après dégagement de l'épaule antérieure obtenu par une orientation dans l'axe pubo-coccygien de la tête fœtale puis postérieure par traction vers le haut, s'effectue l'expulsion de l'enfant (naissance proprement dite et qui en fixe l'heure).

Délivrance

1. Naturelle : après une courte période d'accalmie, une reprise des contractions est suivie du décollement du placenta et de la sortie des annexes ou délivrance, troisième et dernière phase de l'accouchement.

2. Dirigée : une injection de 5 UI d'ocytocine au dégagement des épaules fœtales est recommandée pour diminuer le risque hémorragique. L'extraction du placenta est facilitée par une traction continue et contrôlée du cordon associée à une dépression du segment inférieur de l'utérus par pression sus-pubienne continue.

Un contrôle systématique de l'intégrité du placenta (cotylédon et membranes) et du cordon (une veine et deux artères) sera effectué.

3. Un traitement ocytotique systématique (10 UI de Syntocinon dans 500 ml de sérum physiologique) favorise la rétraction et diminue la spoliation sanguine.

4. En cas d'hémorragie, de non-décollement après 15 minutes ou d'expulsion incomplète, une délivrance artificielle associée à une révision utérine s'impose : elle consiste, sous analgésie péridurale ou anesthésie générale et sous aseptie stricte, à introduire une main dans l'utérus pour trouver le plan de clivage du placenta, à l'extraire et à contrôler la vacuité et l'intégrité de l'utérus.

Surveillance en post-partum

Pouls, tension, bonne rétraction utérine (globe tonique), absence d'hémorragie, etc.

PRÉSENTATION DU SIÈGE

Présentation longitudinale du fœtus fesses en bas. On distingue :

1. Le siège complet : fœtus assis en tailleur.
2. Le siège décompleté : les jambes du fœtus sont relevées en attelles devant lui.
3. Si seul un des membres inférieurs est replié sous lui on parle de siège semi-décompleté.

Cette présentation est favorisée par les malformations utérines, les obstacles prævia, certaines malformations fœtales (défaut de fermeture du tube neural).

Conduite à tenir

1. *Avant le déclenchement du travail.* Si cette présentation persiste au-delà de 36 semaines d'aménorrhée, et en l'absence de contre-indication (utérus cicatriciel, malformation utérine, oligoamnios), tenter une ver-

sion par manœuvre externe au mieux sous bêta-2-mimétiques, contrôle échographique et surveillance du rythme cardiaque fœtal :

a) la manœuvre consiste à empaumer à travers la paroi le siège d'une main et la tête de l'autre, faire basculer la tête en remontant le siège pour forcer la bascule du rachis fœtal entraînant la rotation ; à ce moment, la tête fuit brusquement la main et se loge dans l'excavation pelvienne. Associer systématiquement une injection intraveineuse lente de gammaglobulines anti-D si la parturiente est Rhésus négatif ;

b) en cas d'échec, une radiopelvimétrie mesurant notamment les diamètres promonto-rétropubien, transverse médian et biscliatique, appréciant la forme du bassin et la courbe du sacrum, guidera le choix de la voie d'accouchement.

2. *Pendant le travail.* La dilatation doit se faire régulièrement. L'anal-gésie péridurale n'est pas contre-indiquée, voire conseillée en raison du risque de manœuvres obstétricales, la patiente devant savoir pousser quand cela sera nécessaire. Recourir aux ocytotiques en cas d'hypocinésie isolée.

Techniques d'accouchement

1. L'abstention totale : la *méthode de Vermelin* consiste à laisser évoluer le fœtus sans y toucher en s'assurant de la bonne progression, de l'efficacité des efforts expulsifs, en pratiquant une épisiotomie. Le dos fœtal doit toujours être en avant.

2. Manœuvres obstétricales : soit de première intention, soit en cas de difficulté à la méthode de Vermelin :

a) les bras se relèvent, l'expulsion s'arrête au niveau du tronc, on voit saillir la pointe des omoplates. Effectuer une *manœuvre de Lovset* : le fœtus est empaumé au niveau du bassin des deux mains à l'aide d'un champ stérile. On effectue alors une rotation de 90° en pas de vis amenant le bras le plus postérieur sous la symphyse pubienne. Celui-ci est croché vers l'extérieur en prenant appui sur la face antérieure de l'humérus, permettant son dégagement sans relèvement, puis rotation inverse à 180° pour le membre controlatéral. On termine l'extraction par la *manœuvre de Bracht* ou de *Mauriceau* ;

b) si la tête dernière est retenue dans l'excavation (tête engagée retenue par les parties molles), deux possibilités :

– soit pratiquer la *manœuvre de Bracht* : le fœtus est basculé vers l'abdomen maternel, un index peut être introduit dans la bouche du fœtus, pour favoriser la flexion et le dégagement de la tête ;

– soit pratiquer la *manœuvre de Mauriceau* : le plan de la table d'accouchement doit être le plus haut possible, l'accoucheur ayant un genou à terre. Le fœtus est allongé sur l'avant-bras de l'accoucheur, l'index et le majeur sont introduits dans la bouche du fœtus au niveau de la base de la langue, l'index et le majeur de la main controlatérale se placent en crochet au niveau de la nuque fœtale. Grâce à un mouvement de flexion de la tête par la main vaginale, on solidarise la tête et le rachis du fœtus. Un léger mouvement de traction vers le bas amène l'occiput au contact de la symphyse pubienne. Tout en maintenant solidaire la tête fœtale et l'axe rachidien, l'accoucheur se relève et enroule

la nuque fœtale autour de la symphyse pubienne, permettant le dégagement de la tête.

Si ces manœuvres sont inefficaces, faire rapidement une application de forceps sur tête dernière (voir Extractions instrumentales, p. 1384) ;

c) la grande extraction du siège consiste à aller chercher manuellement les pieds du fœtus in utero pour provoquer un accouchement par le siège qui se fera systématiquement avec les manœuvres obstétricales décrites ci-dessus. Sa seule indication actuelle est l'extraction du second jumeau en complément de la version par manœuvre interne.

3. Après l'accouchement, vérifier particulièrement le vagin (risque de déchirure) et l'absence de luxation congénitale de la hanche chez le nouveau-né.

PRÉSENTATION DE LA FACE

Caractérisée par la déflexion maximale de la tête fœtale amenant l'occiput contre le plan du dos, de telle sorte que la tête et le tronc forment un bloc solidaire et que la face pénètre la première et en totalité dans le détroit supérieur. Habituellement compatible avec un accouchement par voie basse.

Diagnostic

Peut-être suspecté à la palpation abdominale devant l'angulation en « coup de hache » entre l'occiput et le dos fœtal. Au toucher vaginal, on perçoit les arcades orbitaires, le nez, la bouche et surtout le menton qui constitue le repère de ce type de présentation. La grande fontanelle n'est jamais atteinte

Accouchement

La dilation et l'engagement sont souvent plus longs et la rotation en avant du menton (sous la symphyse pubienne) est indispensable pour permettre un accouchement par voie basse ; la distension importante du périnée nécessite une épisiotomie. En cas de rotation du menton en arrière, la césarienne s'impose.

PRÉSENTATION DU FRONT

On ne peut parler d'une présentation du front que sur une présentation fixée, toute présentation mobile pouvant ultérieurement se fléchir.

Diagnostic

1. Au toucher vaginal, on perçoit la racine du nez formant une saillie pyramidale, de chaque côté les arcades sourcilières et les globes oculaires, et la grande fontanelle.

2. Signes négatifs importants : non-perception ni de la petite fontanelle, ni du menton.

Accouchement

Le diagnostic doit être aussi précoce que possible, permettant de poser l'indication d'une césarienne qui évite les complications fœto-maternelles que ne manquerait pas d'entraîner une tentative de voie basse. Si la flexion n'a pas pu être réalisée, la présentation du front une fois fixée conduit à une césarienne obligatoire.

PRÉSENTATION DE L'ÉPAULE

Diagnostic

L'épaule se présente en regard du détroit supérieur ; l'excavation pelvienne est vide au toucher vaginal et aucun pôle fœtal n'est palpable au-dessus de la symphyse pubienne.

Accouchement

Si une manœuvre externe n'a pas corrigé cette présentation, une césarienne s'impose.

GROSSESSE GÉMELLAIRE

Représente 1 à 1,5 % des grossesses, en accroissement avec les techniques de procréation médicalement assistée. Elles restent des grossesses à haut risque, constituant 16 % des causes de prématurité.

1. Grossesses dizygotes (faux jumeaux, 65 % des grossesses gémellaires) : elles résultent de la fécondation de deux ovocytes par deux spermatozoïdes. Les deux embryons génétiquement distincts évoluent en parallèle.

2. Grossesses monozygotes (vrais jumeaux, 35 % des grossesses gémellaires) : elles résultent de la division secondaire d'un œuf unique obtenu par la fécondation d'un ovocyte par un spermatozoïde. Les deux fœtus sont de même sexe et génétiquement identiques. Trois dispositions sont possibles :

a) bichoriale bi-amniotique (30 % des grossesses monozygotes) : la division s'est faite précocement au stade de blastomère, avant le stade morula ;

b) monochoriale bi-amniotique (70 % des grossesses monozygotes) : la division s'est faite au stade de blastocyste avant l'individualisation des cellules amniotiques après le 5^e jour. Les cellules trophoblastiques se sont déjà individualisées, le trophoblaste sera donc unique ;

c) placenta monochorial mono-amniotique (1 à 1,5 % des grossesses monozygotes) : la division s'est faite tardivement, la cavité amniotique déjà formée est commune aux deux fœtus (après le 8^e jour) au stade de bouton embryonnaire. De façon exceptionnelle, la division se produit au-delà du 14^e jour, après la formation du disque embryonnaire, et conduit à la formation de jumeaux conjoints (siames).

La disparition d'un des jumeaux au premier trimestre de la grossesse est possible (*vanishing twin*).

Diagnostic

1. Sur l'échographie du premier trimestre.

a) Signe du lambda (image échographique fournie par la juxtaposition de deux placentas et de deux amnios) : signe pathognomonique d'une implantation bichoriale. Une fusion ultérieure des masses placentaires peut faire poser à tort le diagnostic de monochoriale bi-amniotique.

b) Mise en évidence de deux sexes différents : permet d'affirmer la bichorionicité.

c) Décompte du nombre de feuillets (2 ou 4) au niveau de la membrane ou la mesure de son épaisseur (inférieure ou supérieure à 3 mm) : recours plus aléatoire.

2. Examen du placenta à la naissance.

a) Test au lait : injecter du lait dans un des cordons pour mettre en évidence des anastomoses vasculaires, absentes dans les grossesses dizygotes et monozygotes bichoriales bi-amniotiques, constantes dans les grossesses monochoriales.

b) Décompte des membranes (2 ou 4) : permet de corriger un diagnostic erroné.

3. *Après la naissance.* Phénotype érythrocytaire des enfants, complété si besoin par un groupage HLA : une différence dans ces groupes est la marque de faux jumeaux.

Risques et complications des grossesses gémellaires

1. Prématurité : 50 % des patientes accouchent avant 37 semaines d'aménorrhée.

2. Retard de croissance intra-utérin.

3. Hypertension artérielle (trois fois plus fréquente qu'au cours des grossesses uniques). La prise en charge ne diffère pas de celle d'une grossesse unique.

4. Syndrome transfuseur transfusé : observé à 20 semaines d'aménorrhée dans 10 à 15 % des grossesses gémellaires monochoriales bi-amniotiques, en rapport avec les anastomoses vasculaires entre les deux circulations fœto-placentaires. Le risque est la mort in utero pour le jumeau transfuseur, l'hydramnios avec surdistension utérine et la rupture prématurée des membranes pour le jumeau transfusé.

5. Risque malformatif non augmenté en cas de grossesse bichoriale, multiplié par trois en cas de grossesse monochoriale.

6. Mort in utero d'un jumeau (2 % à 7 %). Aux causes habituelles des grossesses uniques s'ajoutent le syndrome transfuseur transfusé, l'enroulement des cordons en cas de grossesse mono-amniotique. Le jumeau survivant est exposé aux risques de lésions cérébrales (porencéphalie), rénales, digestives, pulmonaires et cutanées en cas de grossesse monochoriale.

7. Siamois (1 naissance pour 75 000, soit 1 % des naissances de jumeaux monozygotes). La plupart sont actuellement dépistés très tôt grâce à l'échographie.

Mesures spécifiques aux grossesses gémellaires

1. Réduction de l'activité maternelle au deuxième trimestre, pas d'hospitalisation systématique, pas de cerclage systématique (les indications sont les mêmes que pour les grossesses uniques).

2. Suivi échographique mensuel.

3. Syndrome transfuseur transfusé : coagulation au laser des anastomoses d'une grossesse monochoriale.

Modalités de l'accouchement

1. Déclenchement de préférence à 38 semaines d'aménorrhée pour éviter les complications de fin de grossesse plus fréquentes et plus difficiles à dépister. Le recours aux ocytotiques est possible.

2. Le recours à l'analgésie péridurale est fortement conseillé pour minimiser le recours à l'anesthésie générale dans l'urgence.

3. L'accouchement par césarienne est préférable en cas de grossesse mono-amniotique, si le premier jumeau se présente par le siège et le second par le sommet, pour éviter l'accrochement des mentons.

4. En cas d'accouchement par voie basse, une fois le premier jumeau extrait, vérifier immédiatement la présentation du second à membranes intactes :

a) la présentation est céphalique et appliquée (la verticalisation du fœtus par manœuvres externes peut y aider) : rompre les membranes et diriger l'expulsion ;

b) dans le cas contraire, réaliser une grande extraction du siège sur le second jumeau : saisir le pied à membranes intactes pour faciliter la rotation du fœtus in utero, attirer les membres inférieurs vers l'extérieur et le bas, dégager les membres supérieurs par manœuvre de Lovset, puis de la tête par la manœuvre de Bracht ou manœuvre de Mauriceau (voir Présentation du siège, ci-dessus). Si la grande extraction s'avère difficile (rétraction utérine), le recours aux dérivés halogénés par l'anesthésiste permettra d'obtenir un relâchement ; les dérivés nitrés en intraveineux sont nettement moins efficaces ;

c) une délivrance rapide (délivrance artificielle et révision utérine faciles) et une perfusion d'ocytocine diminuent le risque d'hypotonie utérine favorisée par la distension d'une grossesse gémellaire.

DYSTOCIES

Syn : accouchement difficile. Principales causes :

1. Causes mécaniques :

a) disproportion fœto-pelvienne : inéquation entre le fœtus et le bassin (rétréci ou déformé transversalement ou globalement) ;

b) anomalies de la présentation (transverse, front) ;

c) par obstacle *prævia* : placenta *prævia*, fibrome, kyste de l'ovaire.

2. *Causes dynamiques* : anomalies de la contractilité utérine portant sur la fréquence (hypocinésie, hypercinésie) ou l'intensité des contractions, et se traduisant par une stagnation de la dilatation. Sa correction fait appel à l'ocytocine.

3. *Causes cervicales* : stagnation de la dilation du col avant 5 cm se traduisant par un col épaissi, œdématisé, tonique malgré une dynamique satisfaisante et l'absence d'obstacle mécanique. Souvent bien contrôlée par l'association de l'analgésie péridurale, d'ocytociques et d'antispasmodiques.

PROCIDENCE DU CORDON

À membranes rompues, le cordon s'interpose en avant de la présentation. Favorisée par un excès de liquide, une présentation trop haute et mobile, un cordon trop long, une tumeur *prævia*.

Diagnostic

Évoqué systématiquement devant des anomalies du rythme cardiaque fœtal survenant dans les 10 minutes de la rupture des membranes.

Conduite de l'accouchement

1. Le toucher vaginal recherche le cordon, la persistance de la pulsativité et refoule la présentation en attendant l'extraction en urgence du fœtus par césarienne.

2. À dilatation complète et en l'absence de contre-indication, une extraction par voie basse est possible.

Prévention

Rupture prudente des membranes en cas de conditions défavorables et réalisation systématique d'un toucher vaginal après rupture.

EXTRACTIONS INSTRUMENTALES

Syn : forceps (modèles à branches articulées, parallèles type Suzor, Demelin) ou croisées (type Tarnier, Pageot...), spatules de Thierry (cuillères pleines non articulées) ou ventouses.

Cinq conditions nécessaires : dilatation complète, membranes rompues, présentation céphalique, engagement dans l'excavation avec orientation connue, vessie maternelle vide.

Indications

1. Maternelle : efforts expulsifs inefficaces ou inadaptés.
2. Fœtale : anomalies du rythme cardiaque fœtal, non-progression de la présentation après 25 à 30 minutes d'effort expulsif.

Technique

1. *Forceps* :

a) introduction des cuillères tenues verticalement, concavité vers la vulve, les doigts de la main controlatérale protégeant la paroi vaginale ; en cas de présentation oblique, la cuillère postérieure sera introduite la première (la gauche pour les présentations en occipito-iliaque gauche antérieure [OIGA], la droite pour les présentations en OI droite antérieure [OIDA]). Vérifier le parallélisme des cuillères et au toucher vaginal la symétrie de la prise perpendiculairement à la suture longitudinale ;

b) articulation des cuillères et mise en place du tracteur pour les forceps de Tarnier. En cas de présentation en occipito-pubienne (OP), la traction doit être progressive, dans l'axe ombilico coccygien, modérée jusqu'à franchir le détroit moyen, puis en relevant progressivement pour réaliser la déflexion de la tête. Il faut alors surveiller le périnée et réaliser une épisiotomie au moindre doute.

En cas d'utilisation d'un forceps de Tarnier l'angle formé par les branches et le tracteur est un bon indicateur de la direction de la traction. En cas de présentation postérieure fixée, la grande rotation instrumentale en OP doit être abandonnée et l'extraction réalisée en occipito-sacrée (OS) en protégeant le périnée par une épisiotomie adaptée. La pose des cuillères de forceps en antéro-postérieur sur une présentation transverse doit être évitée et la rotation manuelle privilégiée.

2. *Spatules de Thierry*

Le mécanisme ne réside pas dans une traction, mais dans la propulsion du mobile fœtal dans la glissière constituée par les deux cuillères pleines. Leur mise en place est identique aux cuillères du forceps en prenant la peine de protéger la muqueuse vaginale, l'instrument étant plus contondant. La prise n'a pas besoin d'être perpendiculaire vis-à-vis de la suture médiane fœtale, ce qui permet son utilisation dans les présentations transverses, la rotation de la tête s'effectuant lors de la descente entre les cuillères. Il vaut mieux éviter les mouvements de cisaillements qui peuvent blesser le fœtus.

3. *Ventouse*

Positionnée par une dépression de 800 millibars sur le sommet en dehors des fontanelles, elle permet une rotation instrumentale de la

tête en cas de variétés postérieures ou une flexion si celle-ci est insuffisante. L'angle de traction est identique aux autres instruments. La main controlatérale posée au contact de la ventouse prévient des risques du décollement de celle-ci.

CÉSARIENNE

Extraction du fœtus par hystérotomie, sous anesthésie générale ou loco-régionale (péridurale ou rachi-anesthésie). Voies d'abord : incision de Pfannenstiel (décollement sous-aponévrotique), de Cohen (dilacération des plans aux doigts), de Mouchel (section partielle des muscles grands droits) ou médiane (de moins en moins utilisée pour des raisons esthétiques et de fragilisation pariétale en cas d'interventions itératives) ; sa rapidité de réalisation ne doit plus être considérée comme un argument en sa faveur, le gain de temps de 2 à 3 minutes étant dilué dans les préparatifs de la césarienne en urgence.

Indications

1. En dehors du travail, les moins discutées sont : présentation transverse irréductible par version externe, utérus bi-cicatriciel, primo-infection herpétique de moins d'un mois, obstacle praevia (placenta recouvrant), cancer du col. Autres indications, dépendantes des habitudes obstétricales : utérus cicatriciel, présentation du siège, grossesse gémellaire et premier jumeau en siège.

2. En cours de travail : anomalies du rythme cardiaque fœtal, stagnation de la dilatation, non-engagement, procidence du cordon, présentation du front, de la face menton en arrière.

Incidents

1. Elle ne prévient pas toutes les difficultés d'extraction et l'utilisation d'un forceps croisé type Pageot (facilité de manipulation d'une seule main) peut être nécessaire.

2. La spoliation sanguine qu'elle entraîne est supérieure à la voie basse et ne met pas à l'abri d'une hémorragie de la délivrance. La révision utérine per-opératoire est obligatoire.

DÉLIVRANCE ARTIFICIELLE

Extraction manuelle du placenta en cas de non décollement à 20 minutes après la naissance, ou après échec d'une délivrance dirigée.

Technique

Sous analgésie loco-régionale ou anesthésie générale, avec une asepsie rigoureuse et antibioprophylaxie (amoxicilline-acide clavulanique 2 g IV). La main gauche empoigne le fond utérin à travers la paroi abdominale, la main droite introduite dans l'utérus, munie d'un gant stérile spécial, clive la masse placentaire. La vérification de la vacuité utérine (face par face sans oublier les cornes) est obligatoire.

HÉMORRAGIE DE LA DÉLIVRANCE

Saignement génital supérieur à 500 ml survenant après la naissance. Causes multiples : rétention placentaire, placenta accreta, plaie utérine, inertie utérine, troubles de la coagulation (Défibrination, voir p. 738).

Prévention

Réduire la durée de la phase de latence, délivrance dirigée, examen soigneux du placenta après la délivrance, recours à l'ocytocine pour favoriser la rétraction utérine, surveillance du post-partum.

Conduite à tenir

L'efficacité réside dans la rapidité de la prise en charge, dans la réalisation systématique de l'ensemble des gestes suivants et dans l'implémentation de toute l'équipe soignante.

1. Dépistage précoce : dès la délivrance et pendant la surveillance en salle de travail pendant au moins 2 heures (pouls tension tonicité du globe utérin, écoulement vulvaire).

2. Recueillir rapidement les renseignements biologiques simples (NFS, plaquettes, taux de prothrombine, TCA, fibrine, ionogramme, créatinémie). Le traitement des troubles de la coagulation passe tout d'abord par le traitement de la cause ; le recours au plasma frais congelé peut être nécessaire (voir Syndrome de défibrination, p. 738).

3. Assurer une hémodynamique satisfaisante : remplissage par solutés, voire transfusion.

4. Mise en place d'une sonde urinaire à demeure pour surveiller la diurèse et éviter un globe vésical qui gênerait la rétraction utérine.

5. Révision utérine s'assurant de la vacuité et de l'absence de lésion, révision de la filière génitale sous valves et suture d'une éventuelle déchirure (ne pas oublier l'antibioprophylaxie en raison des gestes).

6. Massage continu du globe utérin.

7. Assurer la rétraction utérine par perfusion d'ocytocine. En cas d'inefficacité de l'ocytocine 10 minutes après le début de la perfusion, il faut avoir recours aux prostaglandines injectables (sulprostone : 1 ampoule IV par pousse-seringue électrique sur 1 heure, puis sur 5 heures, puis relais par ocytocine).

8. En cas d'échec des prostaglandines, deux solutions :

a) embolisation des artères utérines (nécessite matériel et équipe entraînée disponibles 24 heures sur 24) ;

b) chirurgie (ligature des artères hypogastriques, voire hystérectomie d'hémostase).

DÉPASSEMENT DE TERME

Augmente la mortalité in utero à partir de 41 semaines d'aménorrhée + 3 jours.

Diagnostic

Basé sur la certitude du terme (détermination échographique du début de grossesse) et un dépistage systématique et précoce.

Conduite à tenir

Deux attitudes sont équivalentes en termes de morbidité et mortalité néonatale ainsi que sur le taux de césariennes :

1. Déclenchement systématique à 41 semaines d'aménorrhée.

2. Surveillance rapprochée basée sur l'examen clinique obstétrical, le rythme cardiaque fœtal et la quantité de liquide amniotique à l'échographie, répétés tous les jours ou toutes les 48 heures. Tout signe de décompensation implique l'accouchement. Par exemple, consultation à

40 1/2 semaines d'aménorrhée, puis 41 semaines d'aménorrhée et 41 semaines d'aménorrhée + 2 jours, et déclenchement systématique à 41 semaines d'aménorrhée + 3 jours en l'absence de travail spontané.

VOMISSEMENTS GRAVIDIQUES

Intolérance gastrique survenant au premier trimestre de la grossesse et régressant par la suite. Les facteurs psychologiques, environnementaux et culturels y sont importants. Dans les cas graves, on parle de vomissements incoercibles qui peuvent entraîner une déshydratation sévère et une dénutrition. Ces cas sont devenus plus rares depuis la légalisation de l'interruption volontaire de grossesse.

Diagnostic

S'assurer de l'absence de cause telle grossesse molaire, grossesse multiple, hépatite, méningite.

Explorations

Échographie pelvienne, transaminases, ionogramme créatinémie. Surveiller l'évolution du poids et de la diurèse.

Traitement

Un isolement en milieu hospitalier est parfois nécessaire avec réhydratation par voie parentérale, antiémétique et prise en charge psychologique.

HÉMORRAGIE GÉNITALE EN COURS DE GROSSESSE

I. MÉTRORRAGIES DU PREMIER TRIMESTRE

Surviennent dans 20 à 25 % des grossesses ; 50 % de ces patientes feront une fausse couche.

Diagnostic

Examen sous spéculum éventuellement associé à un frottis, à des prélèvements cervicaux : précise endo-utérine ou cervico-vaginale l'origine du saignement.

Explorations

1. Dosage quantitatif des bêta-HCG plasmatique.
2. Échographie pelvienne au mieux par voie vaginale.

Principales causes

1. Grossesse extra-utérine (voir p. 1390).
2. Fausse couche spontanée précoce : l'abondance des métrorragies est variable ; elles sont associées à des douleurs pelviennes spasmodiques.
3. Grossesse intra-utérine évolutive : à l'échographie, on observe un sac gestationnel intra-utérin avec un embryon ayant une activité cardiaque et dont la longueur crano-caudale correspond au terme. Il existe souvent un décollement trophoblastique (hématome en périphérie de l'œuf).
4. Lyse d'un jumeau d'une grossesse multichoriale. Le pronostic est dominé par le risque de fausse couche globale.
5. Grossesse molaire : les signes sympathiques de grossesse sont souvent exacerbés ; l'utérus est anormalement volumineux pour le terme ; le taux de bêta-HCG est anormalement élevé ($> 100\,000$ UI/l) ;

l'échographie montre une image intra-utérine caractéristique « en flocon de neige » et une absence d'embryon.

II. MÉTRORRAGIES DU DERNIER TRIMESTRE

Surviennent dans moins de 5 % des grossesses. Requièrent une prise en charge hospitalière en urgence.

Diagnostic

Examen sous spéculum éventuellement associé à un frottis, à des prélèvements cervicaux : précise endo-utérine ou cervico-vaginale l'origine du saignement.

Principales causes

1. Il peut s'agir simplement de modification cervicale en début de travail.

2. Hématome rétroplacentaire (30 % des métrorragies du troisième trimestre) : douleur abdominale en coup de poignard, utérus tonique, métrorragie de sang noir, souffrance fœtale.

3. Placenta prævia : métrorragie d'apparition brutale de sang rouge, sans douleur, avec un utérus souple. L'échographie permet la localisation placentaire.

4. Hématome décidual marginal (décollement d'une portion périphérique du placenta) : métrorragie peu abondante, le reste de l'examen clinique est normal, il n'y a pas de souffrance fœtale. Ne perturbe pas ou peu les échanges fœto-maternels. Le pronostic est bon.

5. Hémorragie de Benkiser : métrorragie franche de sang rouge, indolore, survenant lors de la rupture spontanée ou artificielle de la poche amniotique. Il s'agit de la dilacération d'un vaisseau chorial au niveau de l'orifice interne du col. C'est le fœtus qui saigne et pas la mère.

6. Rupture utérine : exceptionnelle en dehors du travail, et concerne essentiellement les utérus cicatriciels.

PERTE FŒTALE

Syn : avortement. Arrêt de grossesse avec ou sans expulsion d'un fœtus avant qu'il ne soit viable (pour l'Organisation mondiale de la santé, viabilité à partir de 22 semaines d'aménorrhée).

1. Fausses couches précoces : arrêt spontané de la grossesse avant le terme de 14 semaines d'aménorrhée. On en rapproche les œufs clairs (sac ovulaire sans structure embryonnaire visible, avec ou sans vésicule vitelline) dont les mécanismes ne semblent pas être distincts de ceux des fausses couches précoces.

2. Fausses couches tardives : expulsion spontanée d'un fœtus entre 14 et 22 semaines d'aménorrhée. Les accouchements à 22-24 semaines d'aménorrhée (c'est-à-dire avant un terme de viabilité raisonnable) peuvent en être rapprochés.

3. Mort fœtale in utero : au-delà de la 14^e semaine.

I. FAUSSE COUCHE PRÉCOCE

Fréquence : 15 à 25 % des grossesses. Augmente avec l'âge maternel. Il est préférable de n'adresser la déclaration de grossesse qu'après l'échographie de 12-13 semaines d'aménorrhée, qui confirme la bonne évolution de la grossesse et la diminution du risque. On évite ainsi les démarches administratives d'annulation dans un contexte de deuil et d'échec. Distinguer :

1. Les fausses couches accidentelles, le plus souvent liées à une anomalie de la fécondation indépendante d'une cause maternelle ou paternelle (50 % à 60 % d'entre elles sont liées à des anomalies cytogénétiques de l'œuf).

2. Les fausses couches à répétition : trois fausses couches précoces.

Diagnostic

1. Métrorragies, douleurs pelviennes. L'interrogatoire recherche la notion d'expulsion de débris placentaires.

2. L'échographie vérifie la localisation intra-utérine de la grossesse et confirme le diagnostic : visualisation d'un embryon sans activité cardiaque, ou l'absence d'évolution échographique à une semaine d'un examen montrant un sac gestationnel vide.

3. En l'absence de certitude diagnostique (pas d'image échographique), la décroissance du taux de bêta-HCG plasmatique 1 fois par semaine jusqu'à négativation complète peut être utile.

Explorations en cas de fausse couche à répétition

1. Rechercher un antécédent de stérilité, un antécédent personnel ou familial de thrombose profonde ou de diabète, un antécédent personnel ou des signes de dysthyroïdie, des signes de maladie systémique, notamment lupique.

2. Hystérosalpingographie (malformations utérines) : hypoplasie, synéchies, un myome sous muqueux, béance.

3. Caryotype des parents après recueil des consentements éclairés : recherche une anomalie cytogénétique équilibrée chez l'un d'entre eux.

4. Recherche d'anticorps antiphospholipides (voir p. 1007).

5. Recherche d'une thrombophilie (voir pp. 740 et 1615).

6. TSH, glycémie à jeun et post-prandiale.

7. FSH, LH, inhibine B, testostéronémie, hormone anti-müllérienne (en cas de stérilité associée).

II. FAUSSE COUCHE TARDIVE

Le risque diminue fortement (0,5 %).

Conduite à tenir**1. Dans l'immédiat.**

a) Chercher une infection locale : prélèvement vaginal et endocervical pour examen bactériologique, avec recherche de vaginose bactérienne ; d'éventuels signes de vaginose et de mycoplasme au niveau cervical conduisent à mettre en place un traitement préventif par des cures itératives et mensuelles de macrolides (15 jours) et métronidazole (10 jours) lors de la prochaine grossesse.

b) Examen cyto bactériologique des urines.

c) Hémocultures avec recherche de listeria en cas de fièvre maternelle.

d) Frottis et mise en culture du placenta pour examen bactériologique (avec recherche de *Listeria monocytogenes*).

2. Examens à distance.

a) Examen anatomopathologique du placenta.

b) Examen fœtopathologique à la recherche d'une malformation favorisant un hydramnios et des signes d'infection.

c) Hystérosalpingographie à la recherche d'une malformation utérine : la béance cervico-isthmique impose un cerclage préventif.

d) Hystérocopie diagnostique : synéchie utérine, myome sous muqueux, etc.

III. MORT FŒTALE IN UTERO

Accident douloureux, inacceptable et incompréhensible pour les parents, surtout si le fœtus avait atteint un terme de viabilité.

Diagnostic

1. Arrêt d'activité cardiaque fœtale au-delà de 14 semaines d'aménorrhée.
2. Biométries fœtales : terme effectivement supérieur à 14 semaines d'aménorrhée.

Explorations

1. Examens immédiats : taux de prothrombine, TCA, fibrinogène, hémogramme, transaminases haptoglobine, test de Kleihauer.
2. Examen bactériologique et anatomopathologique du placenta.
3. Examen fœtopathologique avec caryotype si possible.

Accouchement

Préserver le pronostic obstétrical ultérieur de la patiente (accouchement par voie basse).

GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE

Nidation ectopique de l'œuf, le plus souvent dans la trompe (grossesse tubaire).

Facteurs de risque : antécédent de salpingite, de nidation ectopique, d'exposition au distilbène in utero, de chirurgie tubaire, tabagisme, procréation médicalement assistée, stimulation ovulatoire, présence d'un stérilet qui n'empêche nullement la nidation ectopique, utilisation des microprogestatifs.

Diagnostic

1. Le tableau classique fait souvent défaut : retard de règles, métrorragies couleur sépia, douleurs pelviennes latéralisées associées à une masse latéro-utérine avec vacuité utérine et épanchement douloureux du cul-de-sac de Douglas.
2. Inversement, toute hémorragie génitale, tout signe pelvien chez une femme jeune, doit évoquer ce diagnostic parfois urgent.

Explorations

1. Le dosage plasmatique des bêta-hCG confirme le diagnostic de grossesse et, répété à 48 heures d'intervalle, montre leur stagnation ou leur faible augmentation (ne double pas).
2. L'échographie pelvienne par voie abdominale complétée d'une échographie par voie vaginale montre :
 - a) des signes directs : sac gestationnel contenant un embryon avec parfois une activité cardiaque visible, un hématosalpinx ;
 - b) des signes indirects : vacuité utérine, épanchement dans le cul-de-sac de Douglas, un endomètre épais, gravide.
3. Si le taux de bêta-hCG est supérieur à 1 000 UI, l'échographie endovaginale doit montrer une grossesse simple intra-utérine évolutive. Il faut se méfier d'une image de « pseudo-sac » provoqué par la caduque, dû à une accumulation de sang dans la cavité utérine : s'acharner à visualiser la couronne trophoblastique et un écho intra-ovulaire (la vésicule vitelline ou de l'embryon).
4. L'échographie Doppler couleur peut aider au diagnostic par la reconnaissance des structures vasculaires.

5. La coelioscopie permet de poser le diagnostic de grossesse ectopique, de préciser sa localisation et en permet le traitement chirurgical.

Traitement

1. Chirurgical : radical par salpingectomie ou conservateur par salpingotomie quand cela est possible. Certains proposent comme traitement conservateur l'injection in situ de 50 mg de méthotrexate en peropératoire.

2. Médical. Indications précises et limitées :

a) il exige une surveillance clinique rapprochée, un accès rapide aux soins en cas d'échec et une patiente informée de la conduite à adopter en cas de douleur, de l'obligation d'une longue surveillance (moyenne de durée de traitement 28 jours) et du risque d'échec (imposant le recours à la chirurgie) ;

b) examens préalables impératifs : hémogramme, bilan hépatique, ionogramme sanguin et fonction rénale ;

c) méthotrexate (effet létal sur l'embryon), à la dose de 1 mg/kg en une injection intramusculaire ;

d) vérifier après 1 semaine les transaminases (risque d'hépatite cytotytique) et le taux sérique des bêta-HCG par le même laboratoire : la diminution doit être supérieure à 15 % sinon une 2^e injection est nécessaire. La surveillance hebdomadaire de la décroissance des bêta-hCG jusqu'à négativation complète confirme la guérison.

MÔLE HYDATIFORME

Syn : avortement molaire. Dégénérescence kystique des villosités chorales. L'incidence est de 1 pour 1 500 à 2000 grossesses. Le risque d'évolution vers une forme grave de maladie gestationnelle trophoblastique (choriocarcinome) est de 15 % pour les formes complètes (absence d'embryon) et 0,5 % pour les formes partielles (présence d'un embryon), imposant une surveillance stricte. Contacter le centre de référence des maladies trophoblastiques.

Diagnostic

1. Métrorragies, utérus volumineux.

2. Seul l'examen anatomopathologique permet d'affirmer le diagnostic.

Explorations

1. Augmentation considérable des bêta-hCG sériques (200 000 UI/ml).

2. Échographie : image intra-utérine hétérogène multimicrokystique ; l'aspect en « flocons de neige » était produit par des échographes encore peu performants.

3. La dégénérescence maligne en chorio-épithéliome est suspectée en cas de persistance ou de réascension des bêta-hCG.

Traitement

Évacuation utérine par curetage aspiration (risque hémorragique non négligeable) suivi de la surveillance de la décroissance du taux de bêta-hCG jusqu'à négativation complète et durable pendant au moins 3 mois consécutifs et sous couvert d'une contraception efficace.

PLACENTA PRÆVIA

Insertion basse du placenta qui peut recouvrir l'orifice interne du col (placenta recouvrant) ou non (placenta bas inséré, marginal). Avant 32 semaines d'aménorrhée, la position du placenta bas inséré par rapport à l'orifice interne n'est pas forcément définitive puisque le segment inférieur de l'utérus se développe à partir du 8^e mois, le placenta s'éloignant alors de l'orifice interne.

I. PENDANT LA GROSSESSE

Le risque principal est hémorragique. Il augmente avec l'âge gestationnel et prédomine sur les placentas bas insérés avec l'apparition des contractions de Braxton et Hisk au 8^e mois. Le risque hémorragique est moins fréquent en cas de placenta recouvrant, mais beaucoup plus dangereux : à l'anémie maternelle s'ajoute le risque fœtal de spoliation sanguine.

Diagnostic

Métrorragies indolores de sang rouge, parfois abondantes ; le sang sourd de l'orifice cervical. Le toucher vaginal avec cathétérisation du col au doigt pour apprécier l'orifice interne est contre-indiqué car il risque d'aggraver le décollement placentaire et l'hémorragie.

Explorations

L'échographie confirme le diagnostic et précise la position du placenta vis-à-vis de l'orifice interne. L'échographie endovaginale n'est pas contre-indiquée : elle précise la position de l'obstacle que représente le placenta et détermine la voie d'accouchement.

Traitement

1. Hospitalisation, repos et tocolyse (les inhibiteurs calciques sont préférés aux bêtamimétiques), prise en charge de l'éventuel choc hypovolémique.

2. Selon l'évolution du segment inférieur et de la position de l'obstacle placentaire, accouchement par voie basse ou césarienne.

3. Une mention particulière doit être faite pour les placentas antérieurs prævia sur utérus cicatriciel (risque de placenta accreta) ; l'accouchement doit être réalisé par une équipe chirurgicale entraînée, avec la possibilité d'une réanimation maternelle, voire d'une structure pouvant autoriser l'embolisation en urgence.

II. PENDANT LE TRAVAIL

Sur un placenta bas inséré, le geste salvateur de l'hémorragie est la rupture artificielle des membranes. En cas d'échec ou bien sûr de placenta recouvrant, la césarienne s'impose.

ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

Accouchement ayant lieu avant 37 semaines d'aménorrhée. On distingue arbitrairement la petite prématurité (34 à 37 semaines), la prématurité moyenne (32 à 34 semaines) et la grande prématurité en dessous de 32 semaines d'aménorrhée, voire des prématurissimes avant 28 semaines d'aménorrhée.

Principales causes :

1. Maternelles : malformations utérines, hypoplasies ou fibrome sous-muqueux, exposition au distilbène in utero, synéchies utérines, béance cervico-isthmique, causes infectieuses, affection vasculo-rénale, diabète, intoxication notamment tabagique.

2. Ovulaires : grossesses multiples, hydramnios, malformations fœtales, placenta prævia, rupture prématurée des membranes.
3. Socio-économiques : travail, fatigue, déplacements, enfants à charge.

Diagnostic

À l'heure actuelle, deux tests de dépistage (dosage cervical de la fibronectine et l'échographie endovaginale du col) ont une valeur prédictive équivalente (valeur prédictive positive 50 %, valeur prédictive négative proche de 100 %). Leur association ne semble pas améliorer ces résultats.

1. Le dosage cervical de la fibronectine requiert un matériel spécifique, non encore disponible dans tous les services.

2. L'échographie du col est facilement réalisable dans la majorité des cas (difficulté si le col est très antérieur), sans risque puisque la sonde est dans le vagin et ne cathétérise pas le col. La distance mesurée en ligne droite entre les orifices interne et externe doit être supérieure à 25 mm à partir du 6^e mois pour éloigner le risque de prématurité. L'échographie peut mettre en évidence une protrusion des membranes à travers l'orifice interne : on parle de sacculation, signant la béance cervico-isthmique.

Traitement

1. *Préventif* : arrêt de travail, repos notamment en cas d'antécédent d'accouchement prématuré. Le repos doit être simple. Trop strict, il expose au risque thromboembolique, à une amyotrophie difficilement récupérable par la suite : autoriser le lever pour la douche, les besoins de toilette et d'hygiène, les repas.

2. *Béance cervico-isthmique* : cerclage préventif à partir de 14 semaines d'aménorrhée. En cas de découverte tardive au 2^e trimestre, un cerclage de rattrapage (avant 23 semaines d'aménorrhée) est possible. Mais les conditions locales (col effacé, poche des eaux dans le vagin) le rendent difficile et le risque (1 cas sur 2) est d'accélérer l'expulsion (rupture des membranes, infection). Ce risque est maximum dans la semaine qui suit le cerclage.

3. *Tocolyse* : trois classes pharmacologiques sont quotidiennement utilisées, soit de premières intentions soit de deuxième intention : bêta-mimétiques (salbutamol), inhibiteurs calciques (nicardipine) et antagonistes de l'ocytocine (atosiban). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont certainement les tocolytiques les plus puissants, mais ils ne sont pas prescrits en première intention en raison de leurs effets secondaires fœtaux et néonataux (fermeture du canal artériel, diminution de la diurèse fœtale, oligoamnios).

4. *Induction de la maturation pulmonaire fœtale* (prévention anténatale de la maladie des membranes hyalines) : corticothérapie à initier entre 26 et 34 semaines d'aménorrhée, dès qu'un risque d'accouchement prématuré est envisagé (Célestène, 12 mg en 1 injection IV ou IM par jour pendant 48 heures, à renouveler éventuellement après 10 ou 15 jours si le risque persiste). Le recours aux cures itératives doit être limité (par exemple à 3) en raison des effets secondaires mal évalués (syndrome cushingoïde fœtal, hypertension artérielle). Les contre-indications aux corticoïdes en cures courtes sont rares, limitées aux syndromes infectieux évolutifs : ne pas retarder leur utilisation sans raison très précise. Éviter leur utilisation conjointe avec les bêta-mimétiques dans le cas des grossesses multiples

(risque augmenté d'œdème aigu du poumon) et dans le diabète insulino-dépendant (stimulation bêta-adrénergique).

5. Prise en charge néonatale du prématuré : voir p. 1412.

RUPTURE PRÉMATURÉE DES MEMBRANES

Rupture des membranes en dehors du travail ou n'étant pas suivie d'une mise en travail spontané. Elle peut survenir avant 37 semaines d'aménorrhée ou à terme. Il s'agit d'une situation pathologique fréquente, source d'une morbidité et de mortalité périnatale importante en raison de son association à l'infection et à la prématurité.

Diagnostic

Écoulement cervico-vaginal de liquide amniotique.

Complications

Deux risques : accouchement prématuré, infection. À distance de la rupture, l'apparition de contractions est souvent le premier signe de la chorio-amnionite.

Conduite à tenir

1. Avant 32 semaines d'aménorrhée :

a) la tocolyse permet d'entreprendre une corticothérapie de maturation. Après ce terme, le bénéfice des corticoïdes n'est pas démontré ;

b) une antibiothérapie doit être débutée dès la rupture, en attendant des résultats bactériologiques. En l'absence d'infection, elle ne doit pas être poursuivie.

2. Entre 32 et 34 semaines d'aménorrhée : tocolyse en phase aiguë et antibiothérapie en attente des résultats bactériologiques.

3. Entre 34 et 35 semaines d'aménorrhée : antibiothérapie ; la tocolyse intraveineuse doit être évitée lorsque le terme de 34-35 semaines d'aménorrhée est dépassé car elle risque de retarder l'extraction et d'exposer le fœtus aux complications de la prématurité et à l'infection.

4. Après 35 semaines d'aménorrhée : déclenchement systématique du travail sous couvert d'une antibiothérapie (en attente des résultats bactériologiques), le risque infectieux étant alors supérieur au risque de la prématurité.

HYDRAMNIOS

Défini rétrospectivement par un volume de liquide amniotique supérieur ou égal à 2 litres. Ce n'est pas tant l'excès de volume du liquide qui compte que sa vitesse d'installation. Ainsi on distingue l'hydramnios aigu (augmentation rapide en 3 à 5 jours) de l'hydramnios subaigu (1 à 2 semaines) et de l'hydramnios chronique (installation progressive). La rapidité d'installation plaide en faveur d'une anomalie fœtale et grève le pronostic. Mécanismes et causes :

1. Excès de production :

a) anomalies du tube neural provoquant un transfert de liquide à partir des méninges ouvertes (anencéphalie, méningocèle) ;

b) gêne circulatoire en amont d'une insuffisance cardiaque fœtale ;

c) anémie fœtale ;

d) syndrome transfuseur transfusé (grossesses gémellaires monochoriales bi-amniotiques, voir p. 1381) ;

e) macrosomie d'un fœtus de mère diabétique par augmentation de la diurèse fœtale (voir Diabète et grossesse, p. 1400).

2. Insuffisance de résorption :
 - a) anomalies affectant la déglutition fœtale (fente palatine, macroglossie, syndrome de Pierre Robin, déficit neurologique) ;
 - b) obstacles du tube digestif (atrésie de l'œsophage, du duodénum ou de la grêle, hernie diaphragmatique).
3. L'hydramnios est idiopathique dans un tiers des cas.

Diagnostic

Augmentation de la hauteur utérine (pouvant entraîner une dyspnée).

Explorations

1. L'échographie confirme et quantifie l'excès de liquide amniotique, décèle une cause éventuelle.
2. Un caryotype fœtal (malformation associée, hydramnios isolé important) ou des ponctions évacuatrices sont nécessaires.

Complications

Accroissement du risque de présentation dystocique, de procidence du cordon, de macrosomie et de césarienne sans que l'on observe de différence sur la prématurité, la morbidité et la mortalité périnatale.

Traitement

Diminuer la quantité de liquide amniotique, s'il existe un retentissement maternel ou pour prévenir le risque de prématurité.

1. La ponction amniotique évacuatrice est un geste simple, réalisable rapidement.
2. Le traitement médical (indications précises et limitées) fait appel aux anti-prostaglandines (indométacine) qui diminuent la diurèse fœtale. L'apparition d'un oligoamnios impose son arrêt. Il ne doit pas être prescrit au-delà de 34 semaines d'aménorrhée en raison du risque de fermeture prématuré du canal artériel fœtal.

OLIGOAMNIOS

Quantité de liquide amniotique (à membranes intactes) inférieure à 250 ml allant jusqu'à l'absence (anamnios). Peut être associé à un dysfonctionnement rénal (polykystose), une obstruction des voies urinaires (valves de l'urètre postérieur, anomalie de la jonction) ou un retard de croissance intra-utérin sévère.

Dans l'insuffisance placentaire chronique, la circulation fœtale s'adapte par un shunt vasculaire privilégiant la circulation vers le cerveau, le cœur et les surrénales au détriment des autres organes. La diminution du flux rénal se traduit par l'oligoamnios puisque l'urine fœtale est la principale source de liquide amniotique en deuxième partie de grossesse (après 20 semaines d'aménorrhée). Les anti-prostaglandines peuvent être une cause iatrogène d'oligoamnios. Dans 30 % des cas, aucune cause n'est décelée.

Explorations

1. Doppler placentaire en cas de retard de croissance intra-utérin.
2. Caryotype non nécessaire en cas d'oligoamnios isolé.
3. Après avoir éliminé une rupture spontanée des membranes, l'échographie morphologique doit être centrée sur la recherche d'une malformation du tractus urogénital.

Complications

L'hypoplasie pulmonaire fœtale est la complication la plus redoutable et dépend de la précocité de l'oligoamnios, de sa sévérité et de sa

durée. Les autres complications sont l'arthrogrypose, la présentation du siège plus fréquente, les anomalies du rythme cardiaque fœtal.

Traitement

L'amnio-infusion (voir p. 28), effectuée pour une meilleure visualisation échographique, est proposée dans la correction de l'oligoamnios associée à un laparoschisis pour limiter l'action irritante du liquide amniotique sur la paroi des anses intestinales.

PRÉ-ÉCLAMPSIE

Syndrome vasculo-rénal survenant classiquement au 3^e trimestre chez la primipare. L'hypertension artérielle et la protéinurie disparaissent dans les jours ou les semaines qui suivent l'accouchement. Le risque de récurrence lors des grossesses ultérieures est faible. Un même tableau peut se voir chez des femmes ayant préalablement à la grossesse une hypertension artérielle ou une néphropathie chronique (toxémie « surajoutée »).

Diagnostic

1. Basé sur une hypertension mesurée au repos en décubitus latéral gauche supérieur à 140 mmHg de systolique et/ou 90 mmHg de diastolique associée à une protéinurie de plus de 0,3 g/24 h.
2. La présence d'œdème est fréquemment associée, mais non indispensable à la définition et peut se limiter à une prise de poids rapide et anormale au troisième trimestre.

Explorations

1. Hémogramme : recherche d'une anémie hémolytique de type mécanique (schizocytes sur frottis), d'une thrombopénie, signes d'une complication microangiopathique.
2. Créatininémie, transaminases ASAT, ALAT : recherche d'une atteinte rénale et d'une cytolysé hépatique.
3. Surveillance fœtale sur le rythme cardiaque fœtal et l'échographie Doppler : identifier un retard de croissance intra-utérin éventuellement associé (voir Hypotrophie fœtale, p. 1398).

Complications

1. Éclampsie (voir ci-dessous).
2. Hématome rétro-placentaire (voir p. 1397).
3. Syndrome HELLP (hémolyse, thrombopénie et élévation des transaminases) à évoquer notamment en cas de douleur épigastrique. Possibilité d'infarctus ou d'hématome intra-hépatique, compliqué parfois de rupture du foie et d'hémopéritoine avec douleurs abdominales et collapsus cardiovasculaire.

Traitement

1. Repos éventuellement associé à un traitement antihypertenseur si la pression artérielle systolique est supérieure à 160 mmHg et/ou la pression artérielle diastolique supérieure 110 mmHg.
2. Le régime hyposodé est contre-indiqué et aggrave la situation.
3. Le retentissement fœtal conditionne la conduite à tenir (voir Éclampsie ci-dessous).

ÉCLAMPSIE

Syn : toxémie gravidique. Encéphalopathie hypertensive avec convulsions. Peut se voir d'emblée ou compliquer une pré-éclampsie.

Diagnostic

1. Manifestations pré-éclamptiques : des céphalées, des phosphènes, des acouphènes, une douleur épigastrique, des réflexes tendineux diffusés vifs et polycinétiques annoncent l'éclampsie.

2. Crise comitiale tonico-clonique avec coma bref résolutif, parfois état de mal.

3. Protéinurie massive avec œdèmes importants, insuffisance rénale aiguë parfois irréversible.

Complications

Risque élevé de mort fœtale in utero.

Traitement

1. Préventif :

a) traitement antihypertenseur dès que se manifestent les signes de toxémie ;

b) extraire le fœtus par déclenchement ou césarienne en fonction de l'urgence et du terme ;

c) les anticonvulsivants n'ont pas d'effet préventif sur les crises.

2. Curatif :

a) sulfate de magnésium efficace sur les crises et en cas de pré-éclampsie sévère. La dose de charge est de 4 g en intraveineuse lente (de 10 à 15 minutes, pas moins de 5), puis 1 g/heure ;

b) les dérivés nitrés restent à évaluer ; leur association au sulfate de magnésium est déconseillée ;

c) médicaments de l'urgence hypertensive (par exemple, diazoxide) et hémodialyse.

HÉMATOME RÉTRO-PLACENTAIRE

Décollement prématuré du placenta. Dans 50 % des cas, il est « idiopathique » et, dans ce cas, le risque de récurrence est évalué entre 5 et 10 %.

Diagnostic

Douleur brutale associée à une hypertonie utérine et d'éventuelles métrorragies.

Complications

1. Fœtales : hypoxie qui engage le pronostic vital.

2. Maternelles : syndrome de défibrination (voir p. 738) à l'origine de manifestations hémorragiques ; la complication la plus grave est la nécrose corticale rénale bilatérale qui, lorsqu'elle est totale, est responsable d'une anurie définitive nécessitant l'hémodialyse périodique.

Traitement

1. Curatif. Précipiter l'accouchement par déclenchement ou césarienne en fonction de l'urgence et du terme. L'examen du placenta indispensable, retrouve un caillot et en regard une dépression caractéristique appelée cupule placentaire. Elle peut être méconnue par

l'examen anatomopathologique du placenta si l'accident est récent et la réaction au niveau de la cupule non encore organisée.

2. Préventif. En cas d'hématome idiopathique, une prévention semble utile pour les grossesses suivantes : aspirine 100 mg/j en débutée en périconceptionnel et poursuivi jusqu'à 36 semaines d'aménorrhée, puis héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, 40 mg/j SC) jusqu'à un accouchement programmé vers 37 semaines d'aménorrhée (déclenchement ou césarienne).

HYPOTROPHIE FŒTALE

Syn : retard de croissance intra-utérine. Poids fœtal inférieur au dixième percentile pour le terme. L'origine peut être une insuffisance placentaire, liée à des conditions maternelles (hypertension artérielle, néphropathie, tabagisme) ou fœtale (anomalies chromosomiques, malformations, infections).

Diagnostic

1. Insuffisance de la hauteur utérine en se méfiant d'une erreur de terme.

2. Biométrie en échographie, à répéter en respectant des intervalles de 15 jours.

3. Doppler des vaisseaux utérins à 24 semaines d'aménorrhée : persistance d'un notch (incisure protodiastolique sur le tracé, disparaissant normalement vers 22-26 semaines d'aménorrhée) ou élévation des résistances.

4. Le Doppler ombilical confirme l'origine placentaire et vasculaire du retard de croissance intra-utérin.

5. Le Doppler cérébral signe la souffrance fœtale chronique et met en évidence le shunt vasculaire fœtal épargnant les organes indispensables au détriment du reste du corps.

Traitement

1. Repos en décubitus latéral gauche et surveillance du bien-être fœtal, basée sur l'augmentation de la hauteur utérine, de la biométrie en échographie, sur le Doppler (ombilical et cérébral) et le rythme cardiaque fœtal. Les signes de souffrance fœtale aiguë imposent la naissance (déclenchement ou césarienne selon le terme et les conditions cervicales et l'état du fœtus).

2. En cas d'antécédent de retard de croissance intra-utérin idiopathique, un traitement par aspirine 100 mg/j débuté en péri-conceptionnel et poursuivi jusqu'à 36 semaines d'aménorrhée.

INCOMPATIBILITÉ SANGUINE FŒTO-MATERNELLE

Syn : érythroblastose fœtale, maladie hémolytique du nouveau-né. Situation devenue rare depuis l'application des mesures de prévention. Liée le plus souvent à une incompatibilité dans le système Rhésus : la mère Rhésus négatif (phénotype d) s'est immunisée contre l'antigène D du fœtus d'une précédente grossesse ou lors d'une transfusion incompatible. Ces anticorps IgG anti-D passent la barrière placentaire et provoquent l'hémolyse des hématies fœtales si elles sont de groupe D. L'anémie fœtale entraîne l'anasarque fœto-placentaire pouvant conduire au décès de l'enfant in utero ou après la naissance. Autres incompatibilités (rares) : groupes c, E,

Kell ; dans le système ABO (anticorps d'immunisation IgG), il n'y a pas d'accidents obstétricaux, parfois un ictère néonatal qui régresse habituellement sous photothérapie.

Diagnostic

Détermination obligatoire du groupe sanguin et la recherche d'agglutinines irrégulières anti-D en début de grossesse.

Conduite à tenir

1. Si la patiente est Rhésus négatif (d) et le géniteur Rhésus positif (D) et après contrôle de l'absence d'agglutinines irrégulières, injection prophylactique de 300 µg d'immunoglobulines anti-D à 6 mois ; à la suite de quoi, il n'est plus nécessaire de poursuivre une surveillance mensuelle des agglutinines.

2. En présence d'une allo-immunisation :

a) évaluation du risque d'anémie fœtale, parallèle au titre de l'agglutinine irrégulière (voir tableau 200) ;

Tableau 200. — Évaluation du risque d'anémie fœtale.

CONCENTRATION ANTI-D CHEZ LA MÈRE	RISQUE D'ANÉMIE FŒTALE MAJEURE À PARTIR DE (SEMAINES D'AMÉNORRHÉE)
> 3 µg/ml ou 750 U CHP	24
> 2 µg/ml ou 500 U CHP	28
> 1 µg/ml ou 250 U CHP	35
> 0,7 µg/ml ou 175 U CHP	40

b) surveillance échographique guettant des signes d'anémie fœtale : mesure du pic de vitesse systolique de l'artère cérébrale moyenne rapportée à des courbes de références pour l'âge gestationnel. En cas d'anémie fœtale, la vitesse d'écoulement du sang en systole ventriculaire est augmentée ;

c) dosage de la bilirubine dans le liquide amniotique, qui permet de déterminer si le fœtus se situe dans une zone à risque (rarement utilisé aujourd'hui).

Traitement

1. *Curatif* : en fonction de la gravité et du terme, accouchement avec exsanguino-transfusion après la naissance ou exsanguino-transfusion in utero guidée par échographie.

2. *Préventif* :

a) Chez toute femme Rhésus négatif (d), injection de 200 µg de gammaglobulines anti-D chaque fois qu'une circonstance expose au risque de passage d'hématies fœtales de père D dans la circulation maternelle : fausse couche, interruption volontaire de grossesse, grossesse extra-utérine, biopsie de trophoblaste, amniocentèse, cerclage, version par manœuvre externe, traumatisme abdominal, au 6^e mois de chaque grossesse, après s'être assuré de l'absence d'agglutinines irrégulières.

b) En cas de transfusion sanguine chez une patiente non ménopausée, qu'elle soit pubère ou non, ne transfuser que des produits sanguins compatibles vis-à-vis des antigènes des systèmes Rhésus (D, C-E) et Kell.

DIABÈTE ET GROSSESSE

Diabète apparu ou diagnostiqué pendant la grossesse. La glycémie fœtale est directement fonction de la glycémie maternelle. Le fœtus répond à l'hyperglycémie par un hyperinsulinisme. L'insuline maternelle ne franchit pas la barrière placentaire.

1. Influence de la grossesse sur le diabète de type 1 (peu d'effet sur le type 2) :
a) les besoins en insuline diminuent au premier trimestre (risque hypoglycémique), augmentent au troisième trimestre et s'effondrent pendant quelques jours après l'accouchement (surveillance glycémique accrue). Le seuil rénal du glucose diminue (limitant l'intérêt de la glycosurie) ;

b) risques maternels : aggravation de la rétinopathie, de lésions rénales s'il existe une hypertension.

2. Influence du diabète sur la grossesse : malformations fœtales (si diabète antérieur à la grossesse), macrosomie fœtale (de type tronculaire), risque d'hydramnios, accroissement de l'incidence des infections urinaires, de pré-éclampsie, hématome rétro-placentaire, prématurité (iatrogène ou secondaire), retard de maturation pulmonaire fœtal par inhibition de la synthèse des protéines du surfactant par l'insuline, dystocie des épaules avec souffrance fœtale aiguë due à la macrosomie.

Diagnostic

En cours de grossesse, certains proposent un dépistage systématique standardisé :

1. Test de l'Organisation mondiale de la santé : glycémie à jeun et 2 heures après 75 g de glucose ; à considérer comme pathologique si plus de 0,95 g/l à jeun et plus de 1,55 g/l à 2 heures.

2. Test de O'Sullivan : glycémie 1 heure après une prise orale de 50 g de glucose ; si la valeur est supérieure à 1,30 g/l (7,2 mM), hyperglycémie provoquée avec mesure de la glycémie à jeun, puis 1 heure, 2 heures et 3 heures après prise orale de 100 g de glucose. Le diagnostic est posé si au moins deux valeurs sur quatre sont anormales.

Ce dépistage est indispensable en cas de facteurs de risque : antécédents familiaux de diabète, antécédent de macrosomie, âge maternel supérieur à 38 ans.

Traitement

1. *En cas de diabète connu avant la grossesse*, la grossesse doit être, dans la mesure du possible, planifiée en concertation avec un service spécialisé afin d'adapter le régime et le traitement dans le but de viser l'équilibre glycémique le plus strict avant la conception.

2. *En cas de dépistage en cours de grossesse*, instaurer un régime couvrant les besoins à hauteur de 1800 à 2000 kcal/j et fractionné en quatre repas quotidiens (voir p. 438). On jugera de son efficacité par une glycémie à jeun et post-prandiale ou un cycle glycémique. En cas de nécessité, une insulinothérapie peut être instituée pendant la grossesse visant la normoglycémie stricte de la conception à l'accouchement par l'insulinothérapie fractionnée ; le recours aux sulfamides oraux au-delà de 24 semaines d'aménorrhée est possible.

3. L'extraction fœtale s'impose dès que le terme le permet (39 semaines d'aménorrhée).

Surveillance

1. Maternelle : équilibre glycémique par glycémies capillaires (dextro), fonction rénale (pression artérielle, protéinurie, créatinémie) et du fond d'œil (pour diabète antérieur).

2. Chez le fœtus, chercher par échographie les signes d'un retentissement : excès de liquide amniotique, macrosomie, hypertrophie septale (échographie cardiaque à 36 semaines d'aménorrhée). La macrosomie fœtale fait craindre une disproportion fœto-pelvienne, et doit conduire à une césarienne programmée.

3. Soins et surveillance du nouveau-né : risque d'hypoglycémie néonatale (p. 1432), d'hypertrophie néonatale (p. 1415), de polyglobulie néonatale (p. 1427), détresse respiratoire (retard de maturation pulmonaire), cardiomyopathie non obstructive, iléus résolutif du nouveau-né.

INFECTION PUERPÉRALE

Due le plus souvent au streptocoque B et favorisée par un travail long, une rétention intra-utérine, des manœuvres obstétricales (délivrance artificielle).

Diagnostic

1. La forme la plus fréquente est l'endométrite du post-partum : fièvre, lochies fétides, utérus gros, mou, douloureux à la mobilisation.
2. Peut se compliquer de phlegmon, pelvipéritonite, septicémie.

Traitement

1. Curatif : ocytociques, par exemple misoprostol 1 comprimé 3 fois par jour pendant 5 jours, antibiotiques (10 à 15 jours).
2. Préventif : les mesures d'hygiène (lavage des mains) initiées par Semmelweis il y a plus de 150 ans sont toujours les plus efficaces.

PHLÉBITE PELVIENNE

Risque d'embolie pulmonaire.

Diagnostic

1. Évoqué devant une fièvre du post-partum associée à la perception d'un cordon douloureux au toucher vaginal.
2. Confirmé par Doppler (permet de remonter jusqu'aux axes iliaques externes) ou surtout par le scanner pelvien avec injection de produit de contraste.

Traitement

Anticoagulants à dose efficace éventuellement associés à une antibiothérapie.

HERPÈS GÉNITAL ET GROSSESSE

Risque d'herpès néonatal (2 à 7 cas sur 100 000 en France, voir p. 1440). Distinguer chez la mère la primo-infection, exceptionnelle et généralement accompagnée de manifestations bruyantes, de la récurrence, où le fœtus est relativement protégé de la contamination par les IgG maternelles.

Situations à risque

1. Femme exposée au risque de primo-infection en cours de grossesse (sérologies HSV-1 et -2 négatives en début de grossesse) ou d'épisode initial non primaire (séronégativité pour un des deux types viraux). Si le statut maternel vis-à-vis de la maladie herpétique est ambigu, une sérologie herpétique (IgM, IgG) sur un sérum antérieur (en général

conservé par le laboratoire ayant effectué la recherche de toxoplasme) peut aider à le préciser.

2. Présence de lésions cervicales en fin de grossesse. En cas de doute sur une lésion génitale, effectuer un prélèvement cytologique avec un écouvillonnage appuyé de la zone périphérique de l'ulcération.

3. La pratique des prélèvements systématiques en pré-partum a été abandonnée dans les antécédents d'herpès génital.

Traitement et conduite à tenir

1. En cas de primo-infection maternelle.

a) Traitement symptomatique : bains de siège aseptisant suivi d'un séchage doux, puis application de crèmes émollientes, voire d'une pommade anesthésiante sur les lésions. Un sondage urinaire peut être nécessaire pendant les premiers jours du traitement.

b) Traitement antiviral : valaciclovir (500 mg) : 2 comprimés par jour en deux prises ou aciclovir (200 mg), 1 comprimé 5 fois par jour pendant 10 jours. Le traitement per os est équivalent au traitement par voie intraveineuse et il n'y a pas de bénéfice à utiliser un traitement local en association au traitement général. Si l'épisode survient dans le mois qui précède l'accouchement, le traitement est maintenu jusqu'à l'accouchement. À partir de 36 semaines d'aménorrhée, la recommandation actuelle est de prescrire 400 mg d'aciclovir 3 fois par jour jusqu'à l'accouchement.

2. *Poussées de récurrence.* Le traitement est similaire à celui d'une poussée hors grossesse : traitement local antiseptique et apaisant associé au traitement antiviral spécifique par valaciclovir 500 mg, 2 comprimés par jour en une ou deux prises ou aciclovir 200 mg 1 comprimé 5 fois par jour pendant 5 jours. Il n'y a pas d'argument pour un traitement à titre préventif avant l'accouchement.

3. *Choix de la méthode d'accouchement.* Éviter le contact entre le fœtus et le virus : césarienne en cas de lésions symptomatiques au moment de l'accouchement que ce soit après une primo-infection récente ou après une récurrence. La voie basse est autorisée en cas de lésions de primo-infection traitées datant de plus d'un mois, ou d'une poussée de récurrence traitée datant de plus de 7 jours.

Au-delà de 6 heures d'ouverture de la poche des eaux, le fœtus est considéré comme contaminé et la conversion de la voie d'accouchement ne modifie pas le risque évolutif d'herpès néonatal. En cas de doute, éviter tout geste augmentant le risque de contamination : toucher vaginal répété, capteur intra-utérin, électrode au scalp.

4. *En suites de couche.* En cas d'herpès naso-labial chez la mère ou un soignant, le risque de contamination du nouveau-né justifie des précautions d'hygiène strictes (désinfection des lésions par bétadine et pommade à l'aciclovir, port d'un masque, lavage des mains). Pour la prise en charge du nouveau-né, voir Herpès néonatal, p. 1440.

INFECTION MATERNO-FŒTALE À CYTOMÉGALOVIRUS

Responsable du plus grand nombre des infections materno-fœtales virale, il représente la cause principale des handicaps neurosensoriels acquis pendant la vie intra-utérine. Son dépistage n'est pas systématique. Le risque est embryon-

naire ou fœtal (voir Embryofoetopathies, p. 1441), en cas de primo-infection contractée en cours de grossesse, d'autant plus sévère que la séroconversion est précoce. Quarante pour cent des femmes enceintes ne sont pas immunisées, 10 % font une primo-infection. Le risque de contamination fœtale, constant pendant la grossesse, étant de 40 %. Parmi les fœtus atteints, 90 % sont asymptomatiques.

Diagnostic

1. Les signes de la primo-infection maternelle sont parfois peu apparents, ou limités (voir Infections à cytomégalovirus, p. 771).

2. En cas de signe d'appel (fièvre, modifications échographiques), la recherche d'une séroconversion est facilitée par l'étude simultanée d'un sérum antérieur. Un test d'avidité permet une datation plus précise de la séroconversion.

3. Le diagnostic d'infection fœtale (effectué 4 semaines après la séroconversion) repose sur l'amniocentèse avec mise en évidence du virus par culture et par PCR.

Prévention

Chez les patientes séronégatives, une prévention du risque de transmission a fait la preuve de son efficacité.

1. Limiter les contacts avec les jeunes enfants en âge d'aller à la crèche (premiers vecteurs du CMV) : ne pas embrasser l'enfant sur la bouche, ne pas prendre de bain avec lui, ne pas utiliser la cuillère que l'enfant aurait préalablement utilisée, avoir des affaires de toilette séparées.

2. En cas de transfusion sanguine en cours de grossesse, exiger en plus de la déleucocytation actuellement systématique une qualification de sang « CMV négatif » (provenant de donneurs CMV négatifs).

INFECTION MATERNO-FŒTALE À STREPTOCOQUE B

Première cause d'infection materno-fœtale dans les pays industrialisés (50 %), le bénéfice d'un dépistage systématique par prélèvement vaginal vers 35-37 semaines d'aménorrhée en vue d'une antibioprophylaxie pendant le travail est démontré.

Diagnostic

1. Un portage chronique, asymptomatique et transitoire dans le vagin, est retrouvé chez 5 à 35 % des femmes.

2. Plus rarement, l'infection est symptomatique sous forme d'une vulvo-vaginite.

Traitement

1. Indiqué en cas d'antécédent infectieux à streptocoque B, de bactériurie ou de portage vaginal, d'accouchement prématuré avant 37 semaines d'aménorrhée, de rupture des membranes supérieure à 18 heures ou de fièvre maternelle supérieure à 38°5 C.

2. Dès le début du travail : amoxicilline par voie intraveineuse 2 g, puis 1 g toutes les 4 heures jusqu'à l'accouchement ; en cas d'allergie, clindamycine 900 mg par voie intraveineuse toutes les 8 heures.

TOXOPLASMOSE EN COURS DE GROSSESSE

Le risque, en cas de primo-infection contractée en cours de grossesse, est embryonnaire ou fœtal (voir Embryofœtopathies, p. 1441). La majorité des contaminations précoces (1^{er} trimestre) entraînent l'interruption spontanée de la grossesse. Plus tardive, la contamination fœtale n'engage plus le pronostic vital fœtal, mais l'expose à des lésions encéphaliques, oculaires aux conséquences fonctionnelles parfois graves.

Conduite à tenir

Dépend des résultats de l'examen sérologique obligatoire en début de grossesse, puis mensuel chez les patientes séronégatives.

1. Si l'infection est antérieure à la grossesse, le risque fœtal est nul.

2. Un taux stable d'anticorps IgM et IgG sur deux sérologies à 15 jours d'intervalle fait remonter le contage à 10 semaines au moins.

3. Si l'infection est péri-conceptionnelle, le risque de contamination embryonnaire est très faible, mais l'atteinte est grave (souvent spontanément létale) ou dépistable à l'échographie avant 20 semaines d'aménorrhée.

4. Si l'infection survient entre 6 et 16 semaines d'aménorrhée, un traitement par spiramycine (3 millions UI/jour) est institué et une ponction amniotique avec PCR réalisée vers 18 semaines d'aménorrhée. L'échographie recherche une atteinte du système nerveux central (hydrocéphalie, dilatation ventriculaire), plus tardivement l'apparition de zones hyperéchogènes intra-crâniennes, placentaires, intra-hépatiques, ascite.

5. En cas d'atteinte fœtale grave, une interruption médicale peut être réalisée; sinon un traitement associant pyriméthamine et sulfadiazine est proposé (contre-indiqué avant 16 semaines d'aménorrhée).

6. Si l'infection survient après 17 semaines d'aménorrhée, le traitement par spiramycine est débuté, en attendant le résultat de la PCR sur liquide amniotique. Le suivi échographique est régulier.

7. Après 23 semaines d'aménorrhée, un traitement par pyriméthamine et sulfadiazine a pour but essentiel de diminuer l'incidence de la chorioretinite, maître symptôme de la toxoplasmose congénitale qui peut être de révélation tardive (voir p. 1502).

Prévention

Concerne les patientes séronégatives : ne manger que de la viande bien cuite, préférer les produits congelés, se laver soigneusement et régulièrement les mains, bien laver les légumes et notamment la salade, ne pas approcher les chats et leur litière ou si l'on possède un chat comme animal de compagnie, le nourrir de préférence avec des aliments en boîte.

RUBÉOLE ET GROSSESSE

Cinq à quinze pour cent des femmes susceptibles d'être enceintes sont séronégatives. Les formes inapparentes sont contagieuses au même titre que les formes cliniquement évidentes, et le risque fœtal est identique au cours d'une rubéole infraclinique et au cours d'une rubéole clinique. Il est maximal dans le premier trimestre : infection fœtale quasi constante, risque d'anomalies congénitales sévères dans plus de 90 % des cas, mais une contamination ultérieure peut être pathogène. Au-delà de 20 semaines d'aménorrhée, il n'y a plus de risque de malformation, mais on peut observer des morts fœtales in utero, retard de croissance intra-utérin, encéphalites, pneumonies, etc.

Diagnostic

1. Chez toute femme enceinte ayant eu un contact rubéolique, procéder à un sérodiagnostic précoce : positif, il traduit une immunité ancienne ; négatif, il doit être refait 3 semaines plus tard. L'apparition d'anticorps spécifiques traduit une rubéole récente.

2. Si la patiente est vue tardivement après le contag, la positivité du sérodiagnostic n'exclut pas une rubéole récente. La mise en évidence d'IgM spécifiques est un argument en faveur d'une infection datant de moins d'un mois.

3. Amniocentèse (14-15 semaines d'aménorrhée) avec mise en évidence du génome viral par PCR.

Complications

1. Fœtopathies : malformations oculaires (cataracte 30 à 50 %, microphthalmie, rétinopathie), auditives (surdité 30 %), cardiaques (30 à 80 % ; communication inter-auriculaire, communication inter-ventriculaire, tétralogie de Fallot, sténoses de l'artère pulmonaire, fermeture du canal artériel), neurologiques (microcéphalie) (voir Embryofœtopathies, p. 1441).

2. Rubéole congénitale évolutive sévère avec purpura thrombopénique, ictère, syndrome hémorragique. Portage prolongé du virus.

HÉPATITE ET GROSSESSE

Risque important de transmission périnatale du virus de l'hépatite B et le passage à la chronicité chez l'enfant.

Diagnostic

Recherche de l'antigène Hbs obligatoire au sixième mois de la grossesse.

Prévention

1. Sérovaccination dans les premières heures qui suivent la naissance de tout nouveau-né dont la mère est porteuse de l'Ag Hbs :

a) immunisation passive par gammaglobulines spécifiques anti-Hbs (voir tableau 58, p. 202) ;

b) vaccination anti-hépatite B immédiate ou dans un délai de quelques jours (avec un vaccin autre que HbvaxPro).

2. L'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué, sauf en cas de répllication active du virus. Dans le cas de l'hépatite C, l'allaitement maternel est possible même en cas de PCR positive.

ALLAITEMENT

Le lait maternel est l'aliment le mieux adapté au nourrisson. C'est le seul assurant une protection immunologique.

Montée laiteuse

1. L'écoulement du colostrum précède celui du lait et peut débiter avant la naissance : il est alors bilatéral et multipores.

2. La montée de lait survient classiquement au 3^e jour du postpartum. Son entretien se fait par la succion qui favorise par ailleurs les contractions utérines (tranchées).

Inhibition

Deux méthodes peuvent être proposées pour éviter l'allaitement :

1. Les agonistes dopaminergiques (bromocriptine, voir p. 85) à débiter dans les 72 premières heures et à poursuivre pendant 3 semaines.

2. Le bandage des seins associé à l'absence de stimulation des mamelons et à la diminution des boissons pendant 3 à 4 jours.

COMPLICATIONS DE L'ALLAITEMENT**I. ENGORGEMENT MAMMAIRE**

Il survient plus volontiers en début d'allaitement.

Diagnostic

Les seins sont gonflés et douloureux dans leur ensemble. Une fièvre maternelle peut être associée à la montée de lait.

Traitement

Vider les seins manuellement sous la douche et application de cataplasmes locaux.

II. LYMPHANGITE DU SEIN

Bénigne, elle ne contre-indique pas l'allaitement, au contraire.

Diagnostic

Elle se traduit par de la fièvre (39-41 °C) et un sein douloureux, induré et rouge.

Traitement

Acide acétylsalicylique 3 g par jour pendant 3 jours, vidange de la glande mammaire si l'allaitement ne suffit pas ou est impossible (douleur).

III. ABCÈS DU SEIN

Contre-indique temporairement l'allaitement.

Diagnostic

Masse inflammatoire, douloureuse, plus ou moins collectée associée éventuellement à de la fièvre.

Traitement

1. Médical : antibiothérapie guidée par les résultats des prélèvements bactériologiques (le plus souvent il s'agit d'un staphylocoque).

2. En cas de collection, le traitement est chirurgical (incision, drainage).

IV. CREVASSES DU SEIN**Diagnostic**

Fissure du mamelon entraînant de vives douleurs et saignements au moment des tétées.

Traitement

Repose sur la prévention : hygiène lors des tétées qui ne doivent pas excéder 15 minutes par seins, bien sécher le mamelon pour favoriser la cicatrisation et éviter la macération.

CONTRACEPTION APRÈS L'ACCOUCHEMENT

Une ovulation peut survenir dès le 25^e jour en post-partum et avant le retour de couches (6 à 8 semaines en l'absence d'allaitement). Théoriquement, l'allaitement retarde l'ovulation, mais ne constitue pas une méthode de contraception fiable.

Conduite à tenir

La contraception doit être prévue dès la sortie de la maternité.

1. En cas d'allaitement, les contraceptions locales (préservatifs et spermicides) sont proposées et leur caractère lubrifiant peut faciliter les rapports. Le diaphragme féminin est contre-indiqué. Seuls les micro-progestatifs sont alors autorisés comme contraception orale. Ils seront débutés à 6 semaines de l'accouchement. Le stérilet peut être posé vers 8 semaines.

2. En l'absence d'allaitement maternel, la reprise d'un œstroprogestatif est possible dès la 3^e semaine.

EXPOSITION AU DISTILBÈNE IN UTERO

Nom de spécialité du diéthylstilbestrol, œstrogène de synthèse prescrit entre les années 1950 et 1975 aux femmes enceintes pour prévenir le risque de fausse couche et pour traiter les métrorragies de la grossesse. Depuis 1975, ce médicament est strictement interdit aux femmes enceintes en raison de complications observées dans leur descendance. Cette exposition in utero n'est pas toujours connue des patientes ; leur information et la recherche systématique d'une exposition de leur mère à ce traitement sont donc nécessaires.

Complications tardives

1. Les filles exposées in utero à ce médicament ont un risque accru de cancer du vagin (voir p. 1336), de malformations utérines (hypoplasies du col, du corps ou des trompes, une bécance cervico-isthmique), de stérilité, de fausses couches à répétition, d'accouchement prématuré ou de grossesse extra-utérine. Pendant la grossesse, un cerclage préventif peut être nécessaire.

2. Pour les garçons, les risques sont moins bien évalués (stérilité, ectopie testiculaire).

Ces situations devraient disparaître vers 2020, les patientes concernées n'étant plus alors en âge de procréer.

Tsunami

Néonatalogie

par M. Vial

Médicaments et allaitement, p. 396.
Médicaments utilisables chez le nouveau-né, p. 398.
Antibiotiques utilisables chez le nouveau-né, p. 400.
Constantes biologiques propres au nouveau-né, p. 1783.
Courbes de référence de biométrie à la naissance, p. 1793.

RÉANIMATION DU NOUVEAU-NÉ

Tableau 201. — Réanimation du nouveau-né : principes de base et mise en œuvre.

OBJECTIFS	GESTES	MATÉRIEL MINIMUM NÉCESSAIRE
Rétablir la circulation	Massage cardiaque externe	Stéthoscope
	Administer un sympathomimétique : – en intratrachéal direct ou – par cathéter veineux ombilical	Adrénaline : – 1 goutte dans la sonde trachéale – ou 1 ml dans 9 ml de sérum physiologique : injecter lentement jusqu'à normalisation de la fonction cardiaque
	Alcalinisation (rarement)	Bicarbonate de sodium à 42 ‰ : 3 à 5 ml/kg dilué dans glucosé à 10 % injecté lentement
Assurer les échanges gazeux	Désobstruction nasopharyngée	Source de vide à dépression réglable et sondes souples (n° 5, 6 et 8)
	Oxygénation	Source d'oxygène à débit contrôlé
	Pression positive continue nasale	Sonde nasale et ventilateur
	Ventilation assistée : – manuelle – au masque – ou mieux sur tube endotrachéal Ventilation mécanique, dès que possible, en cas de détresse respiratoire	Ventilateur manuel avec valve de sécurité de pression ; masque facial pour nouveau-né ; laryngoscope et pince de Magill Sondes trachéales souples et stériles (diamètres 2,5 et 3 mm) Ventilateur
Éviter les risques iatrogènes	Réchauffement Asepsie	Rampe chauffante, puis incubateur Maximum de matériel à usage unique

Tableau 202. — Mesures néonatales immédiates selon l'état du nouveau-né.

ÉTAT DU NOUVEAU-NÉ	MESURES À ENTREPRENDRE
Apgar inférieur à 4	État de « mort apparente » d'emblée : massage cardiaque externe, désobstruction, intubation trachéale, ventilation sur tube Si pas d'amélioration, analeptique \pm alcalinisation (voir tableau 201)
Apgar entre 4 et 7	Commencer par désobstruction puis ventilation au masque Si pas d'amélioration, intubation et ventilation, puis analeptiques (voir tableau 201)
Enfant endormi ou « déprimé »	État dépendant des médicaments administrés à la mère : risque d'apnée secondaire Prendre le relais transitoirement par ventilation assistée Seul antidote possible contre les morphiniques : Narcan
Enfant né dans un liquide amniotique méconial	Risque d'inhalation : prévention ou traitement précoce par désobstruction nasopharyngée dès la sortie de la tête, aspiration pharyngée soigneuse sous laryngoscope et intubation trachéale au moindre doute (présence de méconium au niveau des cordes vocales, désaturation ou détresse respiratoire débutante)

SCORE D'APGAR

Cotation chiffrée simple permettant d'apprécier l'état des grandes fonctions vitales dès la naissance et leur évolution, et de juger de l'efficacité de la réanimation (voir tableau 203). Habituellement effectuée 1, 5 et 10 minutes après la naissance. La somme des scores affectés à chacune des 5 fonctions peut varier de 0 à 10.

Tableau 203. — Score d'APGAR.

COTATION	FRÉQUENCE CARDIAQUE	RESPIRATION	COLORATION	TONUS	RÉACTIVITÉ
0	< 80/min	Absente	Blanche ou bleue	Nul	Nulle
1	80-100/min	Faible, irrégulière	Cyanose périphérique	Faible des extrémités	Insuffisante
2	> 100/min	Efficace	Rose	Normal	Vive

ÂGE GESTATIONNEL

Tableau 204. — Critères d'évaluation de l'âge gestationnel.
D'après S. Saint-Anne Dargassies.

MATURATION NEUROLOGIQUE	TONUS PASSIF	SEMAINES	28	32	36	37	40	
		Posture spontanée	MS et MI en extension			MS en extension MI en flexion	MS et MI en flexion	
		Angle pied-jambe (passif)	20°	30°	40°	15°	0°	
		Angle poplité (passif)	180°	150°	110°	90°	90°	
		Retour en flexion après extension de l'avant-bras	Absent				Présent	
	TONUS ACTIF	Redressement actif des membres inférieurs (debout)	Absent	Présent				
		Redressement du tronc vertical	Absent			Discret	Présent	Tête dans l'axe
	RÉFLEXES ARCHAÏQUES	Réflexe de Moro (enfant assis basculé en arrière)	Extension des doigts	Extension des MS	Extension abduction des MS	Extension – abduction – cris		
		Grasping	Doigts	Doigts + Avant-bras		Diffusion à l'épaule		Enfant soulevé en bloc
		Marche	Absente	Ébauche de mouvements alternés	Marche nette sur les pointes	Marche automatique		Marche sur les plantes

MATURATION MORPHOLOGIQUE	SEMAINES	< 36	36-37	38-39	≥ 40
	Peau		Fine, transparente	Rose → pâle, plus épaisse	
	Nodules mammaires	Absents	2 mm	4 mm	7 mm
	Crêtes plantaires	Pas de plis	1/3 antérieur	2/3 antérieur	3/3
	Cartilage des oreilles	Très mous	0	±	+
	Cheveux		Laineux	Inter-médiaires	Soyeux

MS : Membres supérieurs ; MI : Membres inférieurs.

PRÉMATURÉ

Enfant d'âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhée (SA), soit 259 jours comptés à partir du 1^{er} jour des dernières règles. Fréquence : 4 à 5 % des naissances, mais représente 75 % de la mortalité néonatale. La « grande prématurité » (28-31 SA) représente 1 % des naissances, la « très grande prématurité » (< 28 SA), la plus grave, représente 0,1 %. Peut être spontanée ou provoquée par décision médicale d'extraction pour « sauvetage » en cas de pathologie maternelle ou fœtale grave. L'âge gestationnel peut être évalué en fonction de critères morphologiques et neurologiques (cliniques et EEG) précis (voir tableau 204, p. 1411).

La mortalité et la morbidité sont d'autant plus élevées que l'enfant est né plus loin du terme (limite de viabilité : 23-24 SA). Elles sont fonction de l'âge gestationnel et du poids de naissance, des circonstances de l'accouchement, de la qualité de la prise en charge immédiate à la naissance (réanimation en salle de travail et transport), de la gravité des complications néonatales. La mortalité actuelle est évaluée à environ 30 à 40 % avant 28 SA, à 10 à 20 % entre 28 et 30 SA, à 10 % entre 30 et 32 SA, à moins de 10 % entre 32 et 36 SA. Les séquelles neurologiques sont de l'ordre de 15 à 20 % avant 28 SA, de 10 à 15 % avant 32 SA, de moins de 5 % au-delà.

Facteurs de vulnérabilité

L'enfant prématuré se caractérise par l'immaturité de toutes ses grandes fonctions et l'absence de réserves, notamment énergétiques. Il est exposé à de nombreuses complications, fréquemment associées, pouvant aboutir à une situation de détresse vitale.

Hypothermie

Due à une déperdition thermique élevée (surface cutanée proportionnellement plus grande), à une consommation calorique élevée, encore augmentée en cas de détresse vitale, à des réserves énergétiques insuffisantes. Elle doit être prévenue dès la naissance (langes chauds, table de réanimation chauffante), puis par le placement en incubateur jusqu'à un poids d'environ 2 kg.

Troubles respiratoires

De causes diverses, dont certaines sont propres à la prématurité : apnées et maladie des membranes hyalines (voir p. 1420).

Troubles métaboliques

Essentiellement acidose métabolique (notamment en cas d'infection, d'anoxie), hypocalcémie, hypoprotidémie, hypoglycémie (besoins énergétiques élevés, insuffisance des réserves).

Troubles hémodynamiques

Peuvent compliquer toute détresse vitale, mais peuvent aussi être dus à une polyglobulie, une anémie, une hypovolémie, une infection.

Troubles hémorragiques

Dus à la fragilité capillaire habituelle et au déficit physiologique en vitamine K, parfois à une insuffisance hépatique ou à une coagulation intravasculaire disséminée. Le risque hémorragique est essentiellement cérébral et pulmonaire.

Troubles neurologiques

Sont le plus souvent la conséquence de lésions cérébrales hémorragiques (hémorragie intraventriculaire d'importance variable, pouvant diffuser dans le parenchyme voisin ou entraîner une hydrocéphalie par

blocage) et/ou ischémiques (leucomalacie périventriculaire cavitaire ou non), dépistables par l'électroencéphalogramme et surtout l'échographie transfontanellaire et l'IRM cérébrale. Elles sont particulièrement fréquentes chez les prématurés de moins de 32 semaines. À long terme, le pronostic est dominé par le risque de séquelles : troubles moteurs, sensoriels, intellectuels, psychologiques.

Troubles digestifs

Fréquents, mais de gravité variable, depuis les simples difficultés d'alimentation (retard d'établissement du transit, résidus, vomissements) jusqu'à l'entérocolite ulcéro-nécrosante (voir p. 1449).

Ictère

Pratiquement constant, dû à plusieurs facteurs souvent associés : hémolyse physiologique, immaturité hépatique, résorption d'hématomes. Gravité liée au risque d'ictère nucléaire, dû à la perméabilité de la barrière hémoméningée chez le nouveau-né. Peut être prévenu par l'utilisation précoce d'inducteur enzymatique (clofibrate), de la photothérapie, voire par l'exsanguino-transfusion.

Infection bactérienne

Soit par transmission materno-fœtale, anté- ou per-natale, parfois responsable de l'accouchement prématuré, soit par contamination post-natale iatrogène, favorisée par l'insuffisance des moyens de défense et les agressions inhérentes aux techniques de soins et de réanimation. Nécessité d'une prévention par asepsie rigoureuse et d'un dépistage précoce par une surveillance clinique biologique et bactériologique étroite.

HYPOTROPHIE NÉONATALE

Syn : dysmature, en anglais *small for date*. Enfant présentant à la naissance une insuffisance de développement par rapport à son âge conceptionnel ; en pratique, poids de naissance inférieur au 10^e percentile des courbes de croissance in utero (voir pp. 1793 et suivantes). On parle d'hypotrophie sévère lorsque le poids de naissance est inférieur au 3^e percentile.

L'hypotrophie est la conséquence d'un retard de croissance intra-utérin dont les causes sont diverses (voir Hypotrophie fœtale, p. 1398) : maternelles ou fœtales (grossesses multiples, embryofœtopathies, aberrations chromosomiques, syndromes malformatifs).

Diagnostic

Selon sa gravité et sa durée, le trouble de croissance intra-utérin affecte d'abord le poids, la taille, puis le développement cérébral, donc le périmètre crânien, ce qui permet de caractériser schématiquement deux types cliniques d'hypotrophie :

1. Asymétrique (enfant long et maigre, à grosse tête, parfois décrit comme « fœtus araignée »), conséquence d'un ralentissement de croissance, voire d'un amaigrissement, récents.

2. Symétrique (enfant bien proportionné dont les mensurations sont toutes inférieures au 10^e percentile), conséquence d'une insuffisance de croissance sévère et prolongée, de pronostic théoriquement plus péjoratif.

Risques propres

L'hypotrophie peut être observée chez un enfant à terme ou chez un prématuré qui cumule alors les risques propres à ces deux situations :

1. Souffrance fœtale aiguë anté- et per-natale, due à l'insuffisance placentaire fréquente, éventuellement responsable de lésions cérébrales anoxo-ischémiques, difficiles à objectiver initialement par les moyens d'investigation actuels (échographie transfontanellaire, tomодensitométrie, résonance magnétique nucléaire).

2. Hypothermie (insuffisance des réserves énergétiques, déperdition thermique augmentée par la « minceur du tissu cellulaire sous-cutané »).

3. Difficultés d'alimentation initiales (distension intestinale, ballonnement abdominal, retard à l'établissement du transit voire occlusion fonctionnelle transitoire), liées à une ischémie mésentérique anténatale provoquée par les phénomènes de redistribution hémodynamique in utero en cas de dysfonctionnement placentaire, et décrite sous le terme d'entéropathie ischémique.

4. Troubles métaboliques : hypoglycémie (insuffisance des réserves glycogéniques et lipidiques, augmentation de la consommation périphérique du glucose), hypocalcémie, déficit hydrique et électrolytique, polyglobulie, hypovolémie.

Pronostic à long terme

Il dépend de la cause, de la gravité de la malnutrition anténatale et de la morbidité post-natale, éventuellement responsables d'un retard staturo-pondéral et surtout de séquelles cérébrales.

Traitement

Diététique, fonction du degré d'hypotrophie et de prématurité, et éventuellement de la cause : alimentation prudente par sonde (gavage) ou au biberon (lait maternel complémenté ou lait spécial pour prématurés).

POSTMATURE

Enfant d'âge gestationnel supérieur ou égal à 42 semaines (294 jours). La sénescence placentaire, survenant lorsque la grossesse se poursuit au-delà du terme, entraîne une diminution des échanges transplacentaires, en oxygène et nutriments, responsable d'un ralentissement de la croissance et d'une souffrance fœtale anoxique.

Diagnostic

Enfant « hypermature » morphologiquement (ongles longs, peau sèche et desquamante) et neurologiquement (enfant très éveillé et vigilant) et souvent amaigri (aspect d'hypotrophie asymétrique).

Risques propres

1. Souffrance fœtale aiguë anté- et per-natale (par insuffisance des échanges placentaires et des réserves en oxygène du fœtus) responsable de l'émission de méconium dans le liquide amniotique, et éventuellement de l'inhalation de ce liquide méconial à l'occasion de gasps provoqués par l'anoxie.

2. Détresse respiratoire, essentiellement par inhalation amniotique méconiale.

3. Troubles métaboliques dus à l'hypotrophie (hypoglycémie, hypocalcémie, déshydratation).

4. Troubles neurologiques d'origine anoxique (troubles du tonus et de la réactivité, voire convulsions) et risque de séquelles à long terme.

Traitement

Diététique, fonction du degré d'hypotrophie ; alimentation par sonde ou au biberon (lait maternel, hypoallergénique).

HYPERTROPHIE NÉONATALE

Syn : macrosome, en anglais *large for date*. Enfant présentant à la naissance un excès de développement par rapport à son âge conceptionnel ; en pratique, poids de naissance supérieur au 90^e percentile des courbes de croissance in utero (voir p. 1793). L'étiologie la plus fréquente de cet excès de croissance intra-utérin est un hyperinsulinisme fœtal dû le plus souvent à une hyperglycémie materno-fœtale chronique par diabète maternel mal équilibré (diabète insulino-dépendant antérieur à la grossesse, diabète gestationnel ; voir Diabète et grossesse, p. 1400).

Certaines macrosomies sont constitutionnelles et familiales, sans caractère pathologique.

Diagnostic

Enfant pléthorique avec augmentation du pannicule adipeux (évaluée par mesure du pli cutané) et macrosplanchnie.

Risques propres

1. Liés à la macrosomie : dystocie mécanique responsable d'anoxie aiguë et/ou de lésions traumatiques (fracture de la clavicule, de l'humérus, paralysie faciale, étirement du plexus brachial).

2. Liés à l'hyperinsulinisme : hypoglycémie, hypocalcémie.

3. Liés à la cause : chez l'enfant de mère diabétique, plus grande fréquence de la prématurité, des troubles respiratoires par immaturité pulmonaire, des troubles hémodynamiques (polyglobulie, thromboses, surtout cardiomyopathie).

Traitement

Prévenir le risque hypoglycémique : alimentation précoce, éventuellement perfusion de soluté glucosé à 10 %, dès la première heure, voire glucagon (voir p. 176).

NOUVEAU-NÉ EN DÉTRESSE VITALE

Nécessité d'une aseptie parfaite dans toutes les manipulations (mains, blouse, matériel stérile, le plus possible à usage unique).

Installation de l'enfant

Premier temps, obligatoire, destiné à assurer le maintien des fonctions vitales :

1. *Mise en incubateur* : permet d'observer l'enfant nu, de le réchauffer si nécessaire, de le maintenir en situation de neutralité thermique (dépense énergétique minimale) et de l'isoler du milieu extérieur. Nécessité d'une surveillance régulière de la température par sonde cutanée (risque d'hyperthermie).

2. *Oxygénation (si nécessaire)* : apport continu (réchauffé, humidifié, à concentration contrôlée) par l'intermédiaire d'un *hood* (petite enceinte de plastique dans laquelle est placée la tête de l'enfant, permettant d'obtenir des concentrations élevées jusqu'à 100 %) ou d'une

sonde nasale ; complétée si besoin par une mise sous pression positive continue nasale voire une ventilation assistée nasale ou trachéale.

3. *Mise en place d'une voie d'abord* destinée à permettre l'apport continu et régulier (par pompe électrique) de liquide, d'électrolytes et de glucose, les injections médicamenteuses, en particulier antibiotiques au moindre doute et les prélèvements sanguins éventuellement. Selon les possibilités :

a) cathéter ombilical, artériel (en service spécialisé), veineux (en urgence), nécessitant une asepsie et une surveillance strictes ;

b) sinon cathon placé dans une veine périphérique (épicroténienne ou d'un membre).

4. *Mise en place d'une sonde gastrique* : passée par la bouche et solidement fixée, destinée à évacuer le contenu de l'estomac (air, liquide) et à éviter les régurgitations (risque de fausse route).

5. *Surveillance régulière des constantes vitales* : fréquence cardiaque et respiratoire (intérêt du monitoring), température, tension artérielle (Dynamap), mesure transcutanée de la saturation en oxygène (oxymètre de pouls).

Explorations

Décidées en fonction de l'état de l'enfant, elles doivent être pratiquées sur place sans perturber son installation.

1. Radiographie du thorax de face : dans l'incubateur, enfant couché sur la plaque, rayon vertical, en diaphragmant au maximum.

2. Glycémie, ou plus simplement Hémoglucotest (une goutte de sang prélevée au talon sur une bandelette spéciale ; lecture au bout d'1 minute). Une glucosémie inférieure à 0,30 g/l impose une perfusion de sérum glucosé à 10 % immédiate.

3. Gaz du sang : si possible par prélèvement artériel (artère radiale ou humérale, ou cathéter ombilical) permettant d'évaluer le degré d'hypoxémie (indication à l'oxygénothérapie) et d'acidose gazeuse (indication à la ventilation assistée) ou métabolique (indication à l'administration de sérum bicarbonaté).

4. Éventuellement : calcémie, numération formule sanguine, hémostase, hémocultures, ionogramme, etc.

Transfert

1. Après contact avec le service spécialisé destinataire, par l'intermédiaire éventuel d'un SAMU (qui trouvera une place et organisera le transport), transport médicalisé spécialisé en pédiatrie (SMUR pédiatrique) *dans des conditions identiques d'asepsie, de surveillance et de confort* (chaleur, oxygène, apport calorique et hydroélectrolytique).

2. Joindre le maximum de documents et de renseignements anamnestiques (et si possible 10 ml de sang maternel et le placenta).

DÉTRESSE RESPIRATOIRE DU NOUVEAU-NÉ

Syndrome fréquent chez le nouveau-né, et notamment le prématuré, en rapport avec des difficultés d'adaptation à la vie aérienne, une affection acquise ou une malformation.

1. *Origine malformative*. Les malformations sont parfois dépistées avant la naissance (diagnostic échographique). Elles sont peu fréquentes, mais doivent être

systématiquement recherchées en présence de troubles respiratoires car leur traitement est spécifique, habituellement chirurgical. Principales causes : atrésie des choanes, syndrome de Pierre Robin, obstacles sur la voie aérienne, hernie diaphragmatique, atrésie de l'œsophage, fistules trachéo-œsophagiennes isolées, malformations dystrophiques du poumon (voir ci-dessous).

2. *Origine médicale.* Les causes médicales sont nettement plus fréquentes (observées chez 5 % des nouveau-nés, 35 % des prématurés). En l'absence de contexte évocateur et d'examen complémentaires, le diagnostic étiologique est souvent initialement difficile, et porté seulement après un certain temps d'évolution. Le traitement est identique et essentiellement symptomatique. Principales causes : maladie des membranes hyalines, inhalation de liquide amniotique méconial, retard de résorption de liquide alvéolaire, pneumothorax, pneumopathie bactérienne, hypertension artérielle pulmonaire persistante (voir ci-dessous).

Diagnostic

Basé sur :

1. L'inspection :

a) tachypnée (pathologique si plus de 60 mouvements/min) plutôt que bradypnée, associée ou non à des anomalies du rythme respiratoire, ou à des apnées, voire à des gasps ;

b) cyanose périphérique ou généralisée, régressant plus ou moins sous oxygène, confirmée par la mesure transcutanée de la saturation en oxygène ;

c) signes de « rétraction » : tirage intercostal, rétraction xiphoïdienne, balancement thoraco-abdominal, battement des ailes du nez, geignement expiratoire (la cotation de ces cinq signes, de 0 à 2 selon leur intensité, permet d'établir le score de Silverman).

2. *L'auscultation thoracique* qui recherche une asymétrie du murmure vésiculaire, la présence de râles, un déplacement des bruits du cœur traduisant le déplacement médiastinal.

3. *Les éléments anamnestiques* (concernant la grossesse et l'accouchement) qui peuvent orienter vers une infection (contexte infectieux maternel), une inhalation amniotique (souffrance fœtale aiguë, liquide méconial), une maladie des membranes hyalines (prématuré), un retard de résorption (césarienne).

4. *L'examen clinique* complet recherche des signes évocateurs de malformation (passage d'une sonde gastrique et vérification des choanes).

Explorations

1. La mesure des gaz du sang permet d'évaluer la gravité de la détresse respiratoire et d'en suivre l'évolution. Elle peut montrer, à des degrés divers, une hypoxémie, une hypercapnie, une acidose métabolique.

2. La radiographie du thorax, de face, couché, est indispensable.

3. Les autres examens sont réalisés en fonction de l'état clinique et de la cause évoquée.

Conduite à tenir

1. Rechercher une cause accessible à un traitement spécifique (infection, malformation d'indication chirurgicale).

2. Évaluer la gravité de la détresse respiratoire déterminant les gestes symptomatiques : désobstruction nasopharyngée, oxygénation, pression positive continue nasale, éventuellement ventilation assistée.

3. Rechercher et traiter les désordres associés (voir Nouveau-né en détresse vitale, p. 1415).

4. Organiser le transfert en milieu spécialisé.

ATRÉSIE DES CHOANES

Obstruction de la partie nasale des voies aériennes supérieures, membraneuse ou osseuse, uni- ou bilatérale. Invisible à l'échographie en anténatal.

Diagnostic

Basé sur :

1. Une dyspnée inspiratoire avec aspiration des lèvres et des joues à l'inspiration.
2. L'impossibilité de respirer à bouche fermée.
3. L'impossibilité de passer une sonde au travers des choanes.

Traitement

Mise en place d'une canule de Mayo et transfert en service spécialisé pour perforation de la cloison choanale.

SYNDROME DE PIERRE ROBIN

Syndrome malformatif de la face, souvent associé à d'autres malformations (laryngées, cardiaques, rénales...) qui conditionnent le pronostic. Peut être évoqué à l'échographie en anténatal.

Diagnostic

Basé sur l'association d'une détresse respiratoire par glossoptose, d'un micro-rétrognathisme, d'une fente palatine.

Traitement

1. Canule de Guedel, voire intubation trachéale (difficile). Position ventrale.
2. Transfert en service spécialisé (fixation antérieure de la langue parfois nécessaire).

OBSTACLES SUR LA VOIE AÉRIENNE

Origine diverse : compression par tumeur, arc vasculaire anormal, malformations trachéales. Rarement évoqué en anténatal.

Diagnostic

Basé sur des dyspnées inspiratoires ou aux deux temps, une bradypnée, un stridor, un rejet de la tête en arrière, une gêne à la déglutition.

Traitement

Correction chirurgicale après explorations radiologiques et endoscopiques spécialisées.

HERNIE DIAPHRAGMATIQUE DU NOUVEAU-NÉ

Fréquence : 1 pour 7 000 naissances. Aplasie diaphragmatique unilatérale provoquant la pénétration des viscères dans la cavité thoracique. Plus fréquente à gauche (80 % des cas). Hypoplasie pulmonaire fréquemment associée, surtout si hernie constituée précocement pendant la grossesse. Pronostic réservé, dépendant surtout

du degré d'hypoplasie pulmonaire éventuelle. Diagnostic anténatal possible par échographie, permettant d'organiser la naissance en milieu spécialisé.

Diagnostic

1. Détresse respiratoire grave, précoce, dans les minutes qui suivent la naissance. Abdomen plat, rétracté en « bateau ».

2. Diminution du murmure vésiculaire d'un hémithorax et déviation des bruits du cœur vers le côté opposé (surtout si hernie gauche, la plus fréquente : bruits du cœur perçus à droite).

Exploration

Radiographie du thorax, après mise en place d'une sonde gastrique : images aériques de l'estomac et des anses intestinales dans un hémithorax et déviation médiastinale controlatérale.

Traitement

1. *D'extrêmes urgences, avant transfert* : intubation nasotrachéale et assistance respiratoire. Mise en place d'une sonde gastrique pour aspirer le contenu gastrique. Installation en oblique.

2. *En milieu spécialisé* :

a) ventilation assistée, éventuellement sous monoxyde d'azote ;

b) réparation chirurgicale après stabilisation de l'état respiratoire et hémodynamique (réintégration des viscères abdominaux et fermeture de la brèche diaphragmatique).

ATRÉSIE DE L'ŒSOPHAGE

Fréquence : 1 pour 2 500 naissances. Interruption de la continuité de l'œsophage, associée le plus souvent à une fistule trachéo-œsophagienne. Le type III, le plus fréquent (90 % des cas), associée à l'atrésie une fistule unissant le cul-de-sac œsophagien inférieur à la trachée. Association fréquente à d'autres malformations viscérales (30 % des cas), notamment cardiovasculaires et digestives. Diagnostic anténatal évoqué sur hydramnios, estomac petit à l'échographie. Le pronostic dépend de la précocité du diagnostic, du poids de naissance et des malformations associées.

Diagnostic

1. Doit être fait dès la naissance par vérification systématique de la perméabilité de l'œsophage (test de la seringue).

2. Sinon à évoquer sur une hypersialorrhée et/ou des accès de toux et de cyanose, notamment lors des tentatives d'alimentation.

Explorations

1. Radiographie du thorax après mise en place d'une sonde œsophagienne opaque, et injection de quelques millilitres d'air permettant la visualisation du cul-de-sac œsophagien supérieur.

2. Radiographie de l'abdomen sans préparation : permet de préciser l'existence ou non d'une fistule trachéo-œsophagienne selon que l'intestin est aéré ou non.

Traitement

1. *Symptomatique avant transfert* : intubation nasotrachéale, mise en place d'une sonde œsophagienne pour aspirer la régulièrement dans le cul-de-sac supérieur, installation en proclive.

2. *En milieu spécialisé* : réparation chirurgicale en un ou plusieurs temps.

FISTULES TRACHÉO-ŒSOPHAGIENNES ISOLÉES

Diagnostic

Évoqué sur des accès de toux lors des repas, des infections pulmonaires et atélectasies à répétition.

Exploration

Radio-cinématographie de la déglutition.

Traitement

1. Symptomatique : soins infirmiers et désinfection pulmonaire.
2. Ligature chirurgicale.

MALFORMATIONS AÉRIENNES DYSTROPHIQUES DU POU MON

Emphysème lobaire géant, dystrophie bulleuse, malformation adénomatoïde, peuvent entraîner une détresse respiratoire néonatale. Le pronostic est fonction de l'étendue des lésions.

Diagnostic

1. Prénatal possible par échographie.
2. Fait à la naissance sur l'image radiologique (scanner ou IRM éventuellement).

Traitement

Chirurgical.

MALADIE DES MEMBRANES HYALINES

Syn : détresse respiratoire idiopathique. Maladie spécifique du prématuré (10 à 15 % en sont atteints), liée à l'immaturité pulmonaire. Sa fréquence est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel. Exceptionnelle chez l'enfant à terme par consommation secondaire de surfactant (anoxie, infection, inhalation). Caractérisée par une atélectasie progressive, provoquée par un déficit qualitatif et quantitatif, transitoire, en surfactant. Favorisée par la souffrance fœtale.

Diagnostic

Détresse respiratoire précoce dès les premières heures de vie, s'aggravant progressivement, chez un prématuré.

Explorations

1. Gaz du sang : hypoxémie proportionnelle à la gravité de la maladie, acidose métabolique, puis mixte.
2. Radiographie du thorax : syndrome alvéolaire (aspect réticulogranité bilatéral, dû au collapsus alvéolaire, d'intensité proportionnelle à la gravité de la maladie, avec bronchogramme aérien).
3. Éventuellement recherche de surfactant sur prélèvement trachéal (rapport lécithine/sphingomyéline < 2 ; dosage rapide du surfactant par polarisation de fluorescence ou FLM-test : < 50).

Traitement

1. Symptomatique de toute détresse respiratoire.
2. En milieu spécialisé : outre l'oxygénation contrôlée, ventilation mécanique avec pression positive expiratoire, voire ventilation en haute fréquence ou sous monoxyde d'azote.

3. Instillation intratrachéale de surfactant (extrait naturel ou préparation synthétique).

INHALATION DE LIQUIDE AMNIOTIQUE MÉCONIAL

Inhalation de liquide amniotique teinté de méconium, au cours de l'accouchement à l'occasion de gasps provoqués par une souffrance fœtale, ou immédiatement à la naissance lors des premiers mouvements inspiratoires. L'inhalation de liquide amniotique clair est responsable d'une maladie moins grave. Outre les lésions pulmonaires, le pronostic à long terme est dominé par les conséquences cérébrales de l'anoxie.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'anamnèse : souffrance fœtale aiguë per-partum, liquide amniotique méconial.
2. L'état à la naissance : parfois un état de mort apparente, une détresse respiratoire précoce et d'aggravation progressive en l'absence d'aspiration trachéale.
3. L'aspiration pharyngée et trachéale de liquide méconial.

Explorations

1. Gaz du sang : hypoxie, acidose mixte.
2. Radiographie du thorax : opacités en mottes, irrégulières, mal limitées, alternant avec des clartés d'emphysème alvéolaire. Possibilité d'épanchement gazeux intrathoracique, complication fréquente.

Traitement

1. Préventif : en salle de travail, désobstruction nasopharyngée dès la sortie de la tête, puis aspiration pharyngée soigneuse sous laryngoscope et intubation trachéale au moindre doute (présence de méconium au niveau des cordes vocales, désaturation ou détresse respiratoire débutante).
2. Symptomatique de la détresse respiratoire en évitant si possible, la ventilation au masque ou artificielle (risque de pneumothorax).
3. En milieu spécialisé : oxygénation contrôlée, ventilation assistée seulement si indispensable, voire sous monoxyde d'azote, kinésithérapie.

RETARD DE RÉSORPTION DE LIQUIDE ALVÉOLAIRE

Syn : détresse respiratoire transitoire, poumons humides. Détresse respiratoire due à la persistance du liquide pulmonaire, normalement présent dans les voies respiratoires du fœtus et résorbé dans les minutes qui suivent la naissance. Régression en quelques heures (2 à 3 jours au maximum) par résorption spontanée du liquide par voie lymphatique.

Diagnostic

Basé sur le début précoce, dans les heures qui suivent la naissance, d'une détresse respiratoire modérée, marquée surtout par une tachypnée et un geignement expiratoire, sans tendance à l'aggravation.

Explorations

1. Gaz du sang : hypoxie modérée, sans acidose.
2. Radiographie du thorax : opacités témoignant de la surcharge liquidienne alvéolaire et interstitielle (image de « poumon humide »).

Traitement

Symptomatique : pression positive continue par voie nasale, voire intratrachéale, associée éventuellement à une oxygénation contrôlée.

PNEUMOTHORAX NÉONATAL

Témoin ultime de la pénétration d'air dans l'interstitium pulmonaire (emphysème interstitiel) qui peut se drainer soit vers le médiastin (pneumomédiastin), soit vers la plèvre (pneumothorax). Complication à redouter particulièrement au décours des inhalations amniotiques ou au cours d'une ventilation assistée (au masque ou mécanique), sous pression d'insufflation excessive. Mais peut survenir spontanément (pneumothorax idiopathique), souvent dès les premières inspirations.

Diagnostic

Basé sur :

1. Le début soit brutal pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire imposant un geste d'évacuation immédiat, soit progressif avec une tachypnée, un geignement.
2. Le bombement d'un hémithorax avec silence auscultatoire.
3. Un déplacement controlatéral des bruits du cœur.

Explorations

1. Transillumination montrant la diffusion de la lumière dans tout un hémithorax.
2. Radiographie du thorax selon l'importance de l'épanchement :
 - a) hyperclarté de tout un hémithorax avec moignon pulmonaire rétracté (si le pneumothorax est complet) ;
 - b) simple asymétrie de transparence entre les deux hémithorax avec déplacement médiastinal controlatéral ;
 - c) décollement pariétal, mieux objectivé par les clichés de profil ou en oblique, avec rayon horizontal ;
 - d) parfois pneumothorax bilatéral avec petit cœur.

Traitement

1. Traitement symptomatique, en particulier oxygénation continue qui facilite la résorption de l'épanchement.
2. Si l'épanchement est important :
 - a) évacuation à l'aiguille en cas de décollement pariétal modéré ou en geste de sauvetage en attendant la pose d'un drain ;
 - b) drainage pleural, en cas d'épanchement compressif.

PNEUMOPATHIE BACTÉRIENNE NÉONATALE

Localisation fréquente de l'infection néonatale (voir Infection bactérienne néonatale, p. 1438), soit par contamination materno-fœtale (provoquée par l'inhalation anté- ou per-natale de liquide amniotique infecté), soit par contamination post-natale (surinfection iatrogène, notamment après intubation et ventilation assistée). À évoquer systématiquement chez tout nouveau-né en détresse respiratoire. Les germes les plus fréquents sont les streptocoques B, *E. coli*, les *Listeria*.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'anamnèse : contexte infectieux maternel, liquide teinté, tachycardie foetale per-partum.
2. Une détresse respiratoire non spécifique, mais associée à d'autres signes infectieux, à une hépatosplénomégalie, à des troubles hémodynamiques, à des troubles neurologiques.

Explorations

1. Radiographie du thorax : opacités alvéolaires le plus souvent diffuses, parfois en foyer.
2. Anomalies hématologiques et biologiques, évocatrices d'infection.
3. Bactériologie : en particulier en urgence examen direct du liquide gastrique et du liquide d'aspiration trachéale.

Traitement

1. Antibiothérapie double à large spectre (voir Antibiotiques utilisables chez le nouveau-né, p. 400).
2. Symptomatique des troubles respiratoires et des troubles associés.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE PERSISTANTE

Syn : persistance de circulation foetale, hypoxémie réfractaire. Persistance, ou retour après la naissance, d'une circulation de type foetal, due à une hypertension artérielle pulmonaire supra-systémique entraînant un shunt droit-gauche à travers le foramen ovale et le canal artériel, responsable d'une désaturation périphérique rebelle à l'oxygénothérapie.

Complication pouvant survenir au décours de toute hypoxie sévère (souffrance foetale aiguë per-partum, inhalation méconiale, maladie des membranes hyalines grave, collapsus infectieux), plus rarement après administration à la mère d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines. Parfois associée à une hypoplasie pulmonaire, à une polyglobulie, voire totalement isolée.

Diagnostic

Cyanose résistant à l'administration d'oxygène, éventuellement associée à une détresse respiratoire d'intensité très variable selon l'étiologie.

Explorations

1. Gaz du sang : hypoxémie sévère, hypercapnie variable.
2. Radiographie du thorax : poumons « clairs » témoignant de l'hypovascularisation, si l'hypertension pulmonaire est isolée ; sinon, aspect en fonction de l'étiologie.
3. En milieu spécialisé : capnographie permettant d'évaluer l'importance du shunt.

Traitement

Symptomatique et étiologique. Ventilation assistée sous monoxyde d'azote. Dans les formes rebelles : oxygénation extracorporelle.

DYSPLASIE BRONCHO-PULMONAIRE

Syn : maladie des ventilés. Insuffisance respiratoire chronique s'installant secondairement, le plus souvent chez d'anciens prématurés traités pour une détresse respiratoire néonatale (fréquence inversement proportionnelle à l'âge

gestationnel). On en rapproche le syndrome de Wilson et Mikity, survenant secondairement chez d'anciens prématurés n'ayant pas présenté de troubles respiratoires initiaux. D'origine multifactorielle : immaturité pulmonaire, toxicité de l'oxygène par l'intermédiaire des radicaux libres, barotraumatismes provoqués par la ventilation artificielle, surinfections. Réalise un ensemble de lésions bronchiolaires, alvéolaires, interstitielles et vasculaires disséminées. Évolution prolongée sur plusieurs semaines ou mois, émaillée de complications (emphysème, pneumothorax, surinfection) aboutissant à la guérison, avec persistance d'une fragilité respiratoire. Avenir respiratoire à l'âge adulte encore inconnu. Décès possible par insuffisance respiratoire irréversible, hypertension pulmonaire et défaillance cardiaque.

Diagnostic

1. Évoqué sur l'absence d'évolution favorable, dans les délais habituels, des troubles respiratoires initiaux.

2. Défini par la persistance de besoin en oxygène à la fin du premier mois de vie ou à terme (37 semaines d'aménorrhée) en âge corrigé chez les grands prématurés.

Explorations

1. Gaz du sang : hypoxémie, hypercapnie variables.

2. Radiographie du thorax : emphysème alvéolaire alternant avec des zones d'atélectasie.

Traitement

Non spécifique : oxygénation et ventilation assistée, corticothérapie, ultérieurement parfois trachéotomie.

INSUFFISANCE CARDIAQUE NÉONATALE

Diagnostic

Basé sur une tachycardie, un assourdissement des bruits du cœur, une tachypnée, des râles crépitants à l'auscultation, une hépatomégalie, et parfois un collapsus (teint grisâtre, marbrures périphériques, temps de recoloration de la peau après pression supérieure à 3 secondes, cyanose, abolition des pouls).

Explorations

1. Gaz du sang : hypoxémie en cas de cardiopathie cyanogène, acidose métabolique en cas de collapsus.

2. Radiographie du thorax : cardiomégalie, opacités d'œdème pulmonaire.

Traitement

Symptomatique, quelle que soit l'étiologie : oxygénation, voire ventilation assistée, restriction hydrique (50 ml/kg/24 h) en surveillant le poids et la diurèse, diurétiques (furosémide), tonicardiaques (digoxine) ou bêtabloquants ; alcalinisation en cas d'acidose métabolique.

CARDIOPATHIES CONGÉNITALES

Fréquence : 7 à 8 pour 1 000 naissances. Voir aussi le tableau 125, p. 490.

La plupart sont déposables précocement in utero par l'échographie (à partir de 16-18 semaines d'aménorrhée).

1. Seules sont à révélation néonatale, par ordre de fréquence : transposition des gros vaisseaux, hypoplasie de la voie gauche, syndrome de coarctation de l'aorte, sténose pulmonaire à septum inter-ventriculaire intact, sténose pulmonaire à septum inter-ventriculaire ouvert (voir ces maladies ci-dessous).

2. Les autres cardiopathies sont beaucoup plus rares : retour veineux pulmonaire anormal total ou partiel (pratiquement impossible à diagnostiquer in utero), tronc artériel commun, atrésie tricuspiddienne. Le diagnostic anténatal échographique est possible pour certaines d'entre elles. Les possibilités chirurgicales et le pronostic variables.

TRANSPOSITION DES GROS VAISSEAUX

Représente 1/3 des cardiopathies à révélation néonatale. Prédominance masculine. Diagnostic anténatal possible. Risque de récurrence familiale.

Diagnostic

1. Basé sur :

a) une cyanose très précoce (premières 24 heures), intense (saturation < 80 %, même sous oxygène pur), d'abord isolée puis responsable rapidement d'une défaillance cardiaque ;

b) à la radiographie, une silhouette cardiaque ovoïde, en « œuf » couché sur le diaphragme, un pédicule vasculaire étroit, une hypervascularisation pulmonaire.

2. Confirmé par l'échographie.

Traitement urgent

1. Médical : dans l'attente de l'intervention, perfusion de prostaglandines E1 (voir p. 302) destinée à maintenir perméable le canal artériel et, si nécessaire, ventilation assistée.

2. Chirurgical : en urgence atrio-septotomie non sanglante (intervention de Rashkind : création d'une large communication inter-auriculaire par passage d'une sonde endocavitaire), puis correction chirurgicale complète et définitive par détorsion et réimplantation des coronaires (*switch*).

HYPOPLASIE DE LA VOIE GAUCHE

Constitue 13 % des cardiopathies à révélation néonatale. Malformation spontanément létale. Prédominance masculine. Diagnostic anténatal facile. Risque de récurrence familiale.

Diagnostic

1. Basé sur :

a) une asystolie aiguë avec collapsus et abolition des pouls, survenant au 2^e-3^e jour de vie ;

b) une cardiomégalie et une surcharge vasculaire pulmonaire de type veineux ;

c) une acidose métabolique majeure.

2. Confirmé par l'échographie.

Traitement

1. Médical : dans l'attente avant exploration, perfusion continue de prostaglandines E1 pour retarder la fermeture du canal artériel (voir p. 302).

2. Possibilité d'intervention palliative (méthode de Norwood), voire de transplantation cardiaque.

SYNDROME DE COARCTATION DE L'AORTE

Représente 9 % des cardiopathies à révélation néonatale. Prédominance masculine. Associe une sténose isthmique, une hypoplasie de l'aorte horizontale, une communication inter-ventriculaire, un canal artériel sous-strictural. Diagnostic anténatal difficile. Pronostic encore réservé.

Diagnostic

Tableau clinique peu différent de l'hypoplasie du cœur gauche, diagnostic différentiel par échographie :

1. Asystolie progressive, débutant vers la fin de la 1^{re} semaine éventuellement souffle systolique (un tiers des cas).
2. Asymétrie de pulsatilité artérielle entre membres supérieurs et inférieurs.
3. Cardiomégalie et hypervascularisation pulmonaire.

Traitement

1. Médical symptomatique en urgence, éventuellement associé à perfusion de prostaglandines E1 avant exploration (voir p. 302).
2. Traitement chirurgical, correcteur, le plus souvent précoce.

STÉNOSE PULMONAIRE À SEPTUM INTER-VENTRICULAIRE INTACT

Syn : triade de Fallot. Représente 12 % des cardiopathies à révélation néonatale. Le ventricule droit peut être soit de taille normale (formes favorables, accessibles à la chirurgie), soit hypoplasique (4/5^e des cas). Diagnostic anténatal possible selon la taille du ventricule droit.

Diagnostic

1. Basé sur :
 - a) une asystolie précoce avec cyanose profonde et souffle systolique ;
 - b) une cardiomégalie et hypovascularisation pulmonaire.
2. Diagnostic échographique.

Traitement

1. Médical d'attente : perfusion continue de prostaglandines E1 (voir p. 302).
2. Traitement chirurgical palliatif.

STÉNOSE PULMONAIRE À SEPTUM INTER-VENTRICULAIRE OUVERT

Syn : tétralogie de Fallot. Représente 8 % des cardiopathies à révélation néonatale. Pronostic variable selon le développement de la voie pulmonaire. Diagnostic prénatal possible.

Diagnostic

1. Seules se manifestent en période néonatale les formes avec atrésie sévère et étendue du tronc pulmonaire et de ses branches (dites « hyper-Fallot ») : cyanose profonde très précoce, silhouette cardiaque en « sabot » et hypovascularisation pulmonaire.
2. Diagnostic échographique.

Traitement

1. Initialement médical (bêtabloquants) en cas d'accès de désaturation, parfois précoces.

2. Lorsque le développement de l'arbre pulmonaire l'autorise, traitement chirurgical soit palliatif, soit le plus souvent correcteur d'emblée dans la première année.

POLYGLOBULIE NÉONATALE

Hémoglobine supérieure à 22 g/100 ml, ou hémocrite à plus de 65 %.

Principales causes :

1. Transfusions fœtales : materno-fœtale, fœto-fœtale (jumeaux transfuseur-transfusé, voir p. 1381), placento-fœtale (clampage tardif du cordon).

2. Hémococoncentration : hypotrophiques, post-matures.

3. Hyperproduction médullaire : anoxie anté- ou per-natale, enfants de mère diabétique.

Diagnostic

Basé sur :

1. Une érythrose se majorant aux cris.

2. Des risques de complications dues à l'hyperviscosité et au ralentissement circulatoire (détresse respiratoire, insuffisance cardiaque, thromboses veineuses, notamment rénales, troubles neurologiques) ; des risques d'ictère par hémolyse, d'hypoglycémie.

Traitement

1. Favoriser l'hydratation par une alimentation précoce, voire une perfusion.

2. Si hémocrite supérieure à 70 % ou mauvaise tolérance :

a) saignée en cas d'hypervolémie (gros cœur radiologique) ;

b) sinon exsanguino-transfusion partielle : soustraction de 10 à 15 ml/kg de sang remplacé par transfusion d'albumine diluée (1 g/kg).

ANÉMIE NÉONATALE

Taux d'hémoglobine inférieur à 14 g/100 ml. Peut relever de deux grandes causes : hémorragiques ou hémolytiques. Autres causes beaucoup plus rares en période néonatale : insuffisances médullaires, leucémies.

I. SPOILIATION SANGUINE ANTÉ- OU PER-NATALE

Principales causes :

1. Hémorragie obstétricale dont les causes les plus fréquentes sont le placenta prævia et le syndrome de Benckiser (rupture d'un vaisseau placentaire).

2. Transfusion fœto-maternelle, dont le diagnostic repose sur le test de Kleihauer (recherche, dans le sang maternel, d'hématies fœtales, résistantes à l'élution acide).

3. Transfusion fœto-placentaire (impossible à prouver).

4. Transfusion fœto-fœtale, entre vrais jumeaux (par l'intermédiaire d'anastomoses vasculaires placentaires, en cas de grossesse monochoriale).

Diagnostic

Basé sur :

1. Parfois une souffrance fœtale aiguë anté- ou per-natale.

2. Une pâleur dès la naissance.

3. La possibilité de retentissement hémodynamique.

II. HÉMORRAGIES POST-NATALES

Principales causes :

1. Saignement extériorisé, le plus souvent digestif.
2. Hémorragie interne (à rechercher systématiquement) : hématome sous-capsulaire du foie, de la rate, de la loge surrénale (diagnostic échographique), hémorragie intracrânienne (anomalies neurologiques, liquide céphalo-rachidien hémorragique, diagnostic par échographie ou scanner) (voir Syndrome hémorragique, ci-dessous).

Diagnostic

Basé sur :

1. Une pâleur d'installation secondaire.
2. Des troubles hémodynamiques plus ou moins sévères.

III. ANÉMIES HÉMOLYTIQUES

Syn : ictères hémolytiques. Principales causes :

1. Incompatibilités fœto-maternelles : les plus fréquentes (voir Incompatibilité sanguine fœto-maternelle, p. 1398).
2. Infection bactérienne ou virale.
3. Hémolyses constitutionnelles : se manifestent rarement dès la période néonatale. Diagnostic difficile à cet âge, et souvent tardif en l'absence d'antécédents familiaux évocateurs (microsphérocytose, déficit enzymatique en glucose-6-phosphate déshydrogénase [voir p. 697] ou déficit enzymatique en pyruvate kinase [voir p. 698]).

Diagnostic

Basé sur :

Une anémie progressive. Un ictère. Parfois une splénomégalie, une hépatomégalie.

Explorations

1. Hémogramme : hyper-réticulocytose et érythroblastose.
2. Comparaison des groupes sanguins de la mère et de l'enfant (Incompatibilité sanguine fœto-maternelle, p. 1398).
3. Test de Coombs direct chez l'enfant et recherche d'hémolysines chez la mère positifs dans les hémolyses d'origine immunologique.

Traitement

Étiologique, et/ou transfusionnel, selon les cas.

SYNDROME HÉMORRAGIQUE

Hémorragie unique ou multiple, à début néonatal et parfois anté- ou per-natal. Localisations les plus fréquentes :

1. Cutanéomuqueuse (purpura, ecchymoses, hématomes, saignement aux points de piqûre, bosse séro-sanguine, céphalématome).
2. Intracrânienne (hémorragie intra-ventriculaire, intra-parenchymateuse).
3. Viscérale (hématome sous-capsulaire du foie, des surrénales, de la rate).
4. Digestive (hématémèse, méléna).

Diagnostic

Basé sur :

1. Un saignement extériorisé, une anémie, un collapsus.
2. Une recherche des antécédents hématologiques familiaux, d'une pathologie de la grossesse ou d'une prise médicamenteuse, des signes associés.

Explorations

1. Tests d'hémostase (temps de Quick, de céphaline, fibrinogène), hémogramme, numération des plaquettes.
2. Éventuellement dosage des facteurs VIII, IX, XIII.

Principales causes

1. Anomalie de coagulation plasmatique : maladie hémorragique du nouveau-né (voir ci-dessous), hypovitaminose K aiguë toxique (voir ci-dessous), coagulopathie de consommation et/ou insuffisance hépatocellulaire (fréquentes au cours de toute détresse vitale, d'une anoxie, des infections bactériennes ou virales), déficits congénitaux en facteurs de la coagulation (rares).

2. Thrombopénie néonatale (voir p. 1430).

Traitement

Symptomatique : compensation de l'hémorragie. Étiologique éventuel.

MALADIE HÉMORRAGIQUE DU NOUVEAU-NÉ

Liée à un déficit en facteurs de coagulation vitamine K dépendants (II, VII, IX, X), maximal au 2^e-3^e jour de vie, dû à une carence en vitamine K, habituelle à la naissance, surtout chez le prématuré. Favorisée par l'existence d'une œsophagite due à un reflux gastro-œsophagien.

Diagnostic

1. Basé sur la survenue d'une hémorragie digestive isolée au 3^e-4^e jour de vie.
2. À distinguer du méléna survenant après déglutition de sang maternel lors de l'accouchement, plus précoce (1^{er}-2^e jour de vie), confirmé par la présence d'hématies maternelles dans le méléna (test d'Apt).

Explorations

Chute isolée (< 20 %) des facteurs vitamine K dépendants.

Traitement

1. Préventif : administration systématique de vitamine K₁ à tous les nouveau-nés dès la naissance (1 mg/kg par voie orale à J0 et J1 ou par voie IV en l'absence d'alimentation).
2. Curatif : compensation de l'anémie éventuelle. Injection intraveineuse de 10 mg de vitamine K₁.
3. En cas de syndrome hémorragique : apport de facteurs de coagulation sous forme de plasma frais congelé.

AVITAMINOSE K AIGUË TOXIQUE

Déficit sévère en facteurs vitamine K dépendants, lié à l'absorption, par la mère, de médicaments à action antivitamine K (anti-épileptiques, dicoumariniques, colestyramine, rifampicine).

Diagnostic

Basé sur :

1. La survenue précoce (dès le 1^{er} jour de vie, voire in utero ou per-partum).
2. Des hémorragies diffuses : digestives, cutanées, viscérales, intra-crâniennes.

3. Une anamnèse maternelle évocatrice.

Exploration

Hémostase : effondrement isolé ($< 10\%$) des facteurs vitamine K dépendants (II, VII, IX, X).

Traitement

1. Préventif : éviter si possible l'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse ; sinon, administration de vitamine K_1 à la mère, régulièrement, pendant le dernier trimestre de la grossesse ou, à défaut, injection de 50 mg IV en début de travail ; sinon, 10 mg à l'enfant dès la naissance.

2. Curatif : compensation de l'anémie éventuelle. Injection intraveineuse de 10 mg de vitamine K_1 .

3. En cas de syndrome hémorragique, apport de facteurs de coagulation sous forme de plasma frais congelé.

THROMBOPÉNIE NÉONATALE

Nombre de plaquettes inférieur à $150\,000/\text{mm}^3$.

Principales causes :

1. Immunisation maternelle avec passage des anticorps chez le fœtus : auto-immunisation (purpura thrombopénique idiopathique, lupus érythémateux disséminé, maladies auto-immunes), iso-immunisation fœto-maternelle, notamment dans le groupe PIA_1 (mère PIA_1 négative, père et enfant PIA_1 positifs).

2. Infections fœtales ou néonatales : bactériennes, virales (rubéole, cytomégalo-virus, herpès), parasitaires (toxoplasmose).

3. Malformations : aplasie radiale, maladie de Fanconi (voir p. 704). Trisomie 21 (par insuffisance médullaire), hémangiome géant (par consommation locale, voir Hémangiome du nourrisson, p. 1073).

4. Effet toxique de médicaments administrés à la mère : quinine, sulfamides, diurétiques thiazidiques, tolbutamide.

Diagnostic

1. Évoqué sur un syndrome hémorragique de gravité très variable pouvant débuter in utero : hémorragies surtout cutanées (purpura, ecchymoses, céphalématome), mais aussi cérébrales, digestives, viscérales. Symptomatique seulement si le nombre de plaquettes est inférieur à $50\,000/\text{mm}^3$.

2. Parfois découverte fortuite sur l'hémogramme, car le plus souvent bien tolérée en l'absence de pathologie associée.

3. Rechercher les anomalies associées (hépatosplénomégalie, ictère, malformations, et pathologie maternelle).

Explorations

1. Hémogramme. Hémostase. Éventuellement ponction médullaire.

2. Numération des plaquettes maternelles, exploration immunologique des deux parents.

Traitement

Seulement si plaquettes inférieures à $50\,000/\text{mm}^3$ ou symptomatique :

1. Corticothérapie pour augmenter la résistance vasculaire.

2. En cas de thrombopénie immune, transfusion, éventuellement répétée, d'immunoglobulines humaines (1 g/kg).

3. Transfusion de plaquettes compatibles, éventuellement maternelles lavées en cas d'iso-immunisation anti- PIA_1 .

ICTÈRE DU NOUVEAU-NÉ

Symptôme fréquent, aux causes très diverses dont le risque essentiel, propre à la période néonatale, est l'ictère nucléaire (voir p. 1432). Mécanismes et principales causes :

1. *Hémolyse* : incompatibilités sanguines fœto-maternelles (voir p. 1398), hémolyse constitutionnelles plus rarement (sphérocytose héréditaire, déficits enzymatiques érythrocytaires, hémoglobinoopathies – thalassémies surtout). Intérêt de l'enquête familiale. Difficultés du diagnostic avant 3 mois.

2. *Ictère « métabolique »* (trouble permanent ou transitoire du métabolisme de la bilirubine) :

a) ictère simple ou « physiologique ». Dû à un défaut transitoire de la glycurono-conjugaison de la bilirubine, attribué à l'immaturité hépatique du nouveau-né. Bénin chez le nouveau-né à terme, il peut être intense et plus prolongé, avec risque d'ictère nucléaire chez le prématuré ;

b) ictère au lait de mère. Dû à une inhibition du système de conjugaison de la bilirubine par un composant, encore mal connu, de certains laits de femme (cette propriété inhibitrice disparaît par chauffage du lait à 56 °C). Cet ictère, bénin, même prolongé, ne contre-indique pas la poursuite de l'allaitement ;

c) maladies métaboliques congénitales par déficit enzymatique : galactosémie (voir p. 979), fructosémie (voir p. 980), tyrosinose (voir p. 978) ;

d) anomalies rares du métabolisme de la bilirubine : maladies de Gilbert, de Dubin-Johnson, de Crigler-Najjar (voir Hyperbilirubinémies héréditaires p. 650) ;

e) Divers : mucoviscidose, déficit en alpha-1-antitrypsine, myxœdème congénital, sténose du pylore.

3. *Ictère infectieux* :

a) infection bactérienne, notamment septicémie et infection urinaire ;

b) fœtopathies : cytomégalovirus, herpès, rubéole, syphilis ;

c) hépatite virale (en règle générale pas avant 1 mois, délai d'incubation en cas de contamination per-natale).

4. *Ictère mécanique* par obstacle sur les voies biliaires (agénésie intra- ou extra-hépatique).

Diagnostic

Basé sur :

1. L'anamnèse : antécédents familiaux, grossesse, accouchement.

2. L'ictère dont l'apparition est toujours pathologique avant la 24^e heure.

3. La coloration des téguments (évaluée plus objectivement à l'aide d'un bilirubinomètre), des conjonctives, des selles et des urines qui dépend des possibilités de glycurono-conjugaison.

4. Le contexte et les signes d'accompagnement :

a) *ictère physiologique* : ictère nu, apparaissant au 2^e-3^e jour de vie, d'intensité modérée, s'accompagnant d'urines claires ;

b) *ictère par hémolyse* : ictère précoce, rapidement croissant, hépatosplénomégalie fréquente, anémie progressive avec érythroblastose périphérique et hyper-réticulocytose ;

c) *ictère au lait de mère* : ictère isolé à urines claires, apparaissant ou se majorant au 5^e-6^e jour de vie chez un enfant nourri au sein, et régressant spontanément, parfois seulement à l'arrêt de l'allaitement ;

d) *ictère cholestatique* : ictère à bilirubine conjuguée persistant, avec urines foncées, selles décolorées, hépatomégalie ;

e) *ictère infectieux* : l'ictère n'est généralement qu'un épiphénomène.

Explorations

1. Groupes sanguins comparés de la mère et de l'enfant, test de Coombs direct chez l'enfant, recherche d'hémolysines chez la mère, hémogramme.

2. Dosage de la bilirubinémie totale et conjuguée, voire de la fraction non conjuguée et non liée, seule dangereuse pour le cerveau.

3. Dosage de la protidémie, ou mieux de l'albuminémie (dans le but d'évaluer les possibilités de liaison de la bilirubine).

Traitement

En fonction de l'étiologie et de l'intensité de l'ictère :

1. Exsanguino-transfusion. Il s'agit du seul traitement radical en cas de risque d'ictère nucléaire ; il est décidé en fonction de l'allure évolutive de l'ictère, jugée sur les dosages répétés de la bilirubine, et de l'âge gestationnel.

2. Traitements adjuvants :

a) photothérapie qui permet l'oxydation de la bilirubine par la lumière (exposition permanente ou intermittente de l'enfant nu sous lampes spéciales de lumière blanche et/ou bleue) ;

b) transfusion d'albumine humaine diluée afin d'apporter des sites de fixation à la bilirubine (1 g/kg).

ICTÈRE NUCLÉAIRE

Risque majeur, propre au nouveau-né et surtout au prématuré, de tout ictère intense, quelle qu'en soit la cause. Il est dû à la fixation élective de la bilirubine, non conjuguée et non liée, sur les noyaux gris centraux. Il entraîne des lésions de nécrose cellulaire irréversibles, responsables de séquelles neurologiques définitives (syndrome athétosique).

La prévention repose sur une surveillance stricte et le traitement éventuel de tout ictère, surtout chez le prématuré, sans attendre les signes cliniques évocateurs (hypertonie axiale, cri aigu, mouvements anormaux des membres et des globes oculaires).

HYPOGLYCÉMIE NÉONATALE

Glucosémie inférieure à 1,6 mmol/l (0,30 g/l). Principales causes :

1. Réserves énergétiques insuffisantes (prématuré, hypotrophique, postmature).

2. Hyperinsulinisme (hypertrophique, enfant de mère diabétique, syndrome de Wiedemann-Beckwith).

3. Détresse vitale (souffrance fœtale per-partum, détresse respiratoire, infection).

4. Peut traduire une erreur innée du métabolisme à révélation néonatale : tyrosinose, leucine, intolérance héréditaire au fructose, acidocétoses constitutionnelles, déficits héréditaires de l'oxydation des acides gras, glycogénoses (voir ces mots).

Diagnostic

1. Basé sur : une hyperexcitabilité, des trémulations, des apnées, un accès de cyanose ou de pâleur, une hypothermie, voire des convulsions.

2. En fait souvent asymptomatique ; à rechercher systématiquement chez tout enfant exposé (bandelette).

Traitement**1. Curatif :**

a) en urgence, perfusion de sérum glucosé (à 10 % ou plus) afin d'assurer des apports glucidiques de 0,5 à 1 g/kg/h selon les besoins ;

b) en cas d'hyperinsulinisme, glucagon (IM, 0,3 mg/kg), à répéter si nécessaire ;

c) en cas d'hypoglycémie réfractaire, corticothérapie, puis éventuellement diazoxide (per os, 7,5 à 15 mg/kg/j).

2. Préventif : alimentation précoce de tous les nouveau-nés ; fractionnement des repas et supplémentation glucidique et lipidique chez les enfants exposés.

HYPOCALCÉMIE NÉONATALE

Calcémie inférieure à 2 mmol/l (80 mg/l). Souvent rapportée à l'hypoparathyroïdie transitoire du nouveau-né. Risque d'être aggravée par l'alimentation au lait artificiel (riche en phosphore). À redouter au décours des anoxies fœtales graves (par hyperphosphorémie résultant de la lyse cellulaire) et après exsanguiino-transfusion. Possibilités de troubles du rythme cardiaque et de mort subite.

Diagnostic

Symptomatologie et terrain identiques à ceux de l'hypoglycémie néonatale (voir ci-dessus).

Traitement

1. En urgence (calcémie de moins de 1,6 mmol/l ou 65 mg/l) :

a) perfusion calcique, réalisant un apport de l'ordre de 0,05 à 0,10 g/kg/24 h de calcium élément (gluconate de calcium 10 ml = 0,09 g de Ca^{2+}) sans dépasser une concentration de 0,1 g/100 ml (sinon risque de calcifications vasculaires) ;

b) 1-alpha-OH-D3 (métabolite actif de la vitamine D), 5 gouttes toutes les 12 heures ;

c) parathormone (risque d'hypercalcémie) si hypocalcémie rebelle ou récidivante.

2. En relais de la période aiguë et en cas de simple tendance hypocalcémique : supplémentation orale en vitamine D (vitamine D₃ ou mieux 1-alpha-OH-D3) et alimentation pauvre en phosphore (au mieux lait de femme).

3. Traitement préventif : supplémentation en vitamine D chez toutes les femmes enceintes et chez tous les nouveau-nés dès la naissance.

SIGNES ÉVOCATEURS D'UNE MALADIE HÉRÉDITAIRE DU MÉTABOLISME À LA PÉRIODE NÉONATALE

Tableau 205. — Signes évocateurs d'une maladie héréditaire du métabolisme à la période néonatale.

DÉTRESSE NEUROLOGIQUE	AVEC CÉTOSE SANS ACIDOSE	AVEC ACIDOCÉTOSE	AVEC ACIDOSE LACTIQUE	SANS ACIDOCÉTOSE	CONVULSIONS HYPOGLYCÉMIQUES À GROS FOIE
Intervalle libre	3-4 jours	1-2 jours	Variable	Bref	Bref
Signes neurologiques	Majeurs	Majeurs	Présents	Majeurs	0
Mouvements anormaux	+++	Trémulations	0	0	0
Convulsions	+/-	+/-	+++	+++	++
Acidose	0	+++	++	0	++
Divers	Urines : odeur de sirop d'érable	Odeur de pieds en sueur (acidémie isoalérrique)	0	Vomissements (+++)	Gros foie Hypoglycémie à jeun
Diagnostic	Leucinose (p. 976)	Acidémies méthylmalonique, propionique, isoalérrique (les moins rares)	Troubles du métabolisme du pyruvate (éliminer les acidoses par anoxie, infection)	Hyperammoniémie congénitale, hyperglycinémie sans acidocétose (p. 976)	Déficit enzymatique de la néoglycogénèse
Examens complémentaires	Réaction à la dinitro-phénylhydrazine, chromatographie des acides aminés	Chromatographie des acides aminés et des acides organiques	Hyperlactacidémie, étude enzymatique	Ammoniémie, chromatographie des acides aminés, dosage de l'acide orotique urinaire	Hyperlactacidémie, hypoglycémie, étude enzymatique

ANOMALIES NEUROLOGIQUES DU NOUVEAU-NÉ

Il n'existe pas de symptomatologie neurologique univoque chez le nouveau-né, mais des anomalies très diverses, résultant de causes nombreuses.

Toute détresse vitale grave du nouveau-né peut s'accompagner d'anomalies neurologiques, témoins de la souffrance cérébrale, mais sans signification étiologique.

Principales causes :

1. *Troubles métaboliques* : hypoglycémie néonatale (voir p. 1432), hypocalcémie néonatale (voir p. 1433), anomalies du métabolisme des acides aminés (voir p. 1434).

2. *Méningite bactérienne*, à rechercher systématiquement chez tout nouveau-né suspect d'infection, même en l'absence de symptomatologie neurologique. Le pronostic vital et neurologique dépend de la précocité du traitement.

3. *Anoxie fœtale aiguë* (voir p. 1436).

4. *Lésions ischémo-hémorragiques*, en particulier chez le prématuré (voir p. 1437).

5. *Hémorragie sous-arachnoïdienne*, le plus souvent d'origine traumatique, confirmée par la présence de sang dans le liquide céphalorachidien (mais difficultés d'interprétation car la ponction lombaire est fréquemment traumatique à cet âge). Le pronostic est variable ; il existe un risque d'hydrocéphalie par blocage.

6. *Malformation intracrânienne*, isolée ou dans le cadre d'un syndrome malformatif ou d'une aberration chromosomique (microcéphalie, hydrocéphalie, arhinencéphalie...).

7. *Embryofœtopathies* (voir p. 1441).

8. *Encéphalopathie toxique* : encéphalopathie alcoolique, syndrome de sevrage après prise maternelle de drogue (héroïne, morphine) ou de médicaments (benzodiazépines, neuroleptiques).

Diagnostic

1. Anomalies de l'activité, de la vigilance, de la réactivité provoquée (réflexes primaires).

2. Troubles du tonus, hypo- ou hypertonie, notamment au niveau de la nuque ; anomalies du cri, apnées.

3. Convulsions enfin, de diagnostic parfois difficile : jamais de crise convulsive typique, mais salves de mouvements cloniques d'un ou plusieurs membres, mouvements de mâchonnement, secousses diaphragmatiques, mouvements oculaires anormaux.

Explorations

Ponction lombaire, glycémie, calcémie, magnésémie, ionogramme sanguin, ammoniémie, gaz du sang ; électroencéphalogramme ; radiographies du crâne ; examen du fond d'œil ; échographie transfontanelle ; tomodensitométrie ou résonance magnétique nucléaire.

CONVULSIONS NÉONATALES

Habituellement discrètes, localisées, très variables, de diagnostic difficile. Pronostic lié à la cause et aux lésions cérébrales éventuelles.

Principales causes :

1. *Troubles métaboliques* : hypoglycémie néonatale (voir p. 1432), hypocalcémie néonatale (voir p. 1433), anomalies du métabolisme des acides aminés (voir p. 1434).

2. *Anoxie fœtale aiguë* (voir Encéphalopathie anoxique ci-dessous) : contexte évocateur chez un enfant le plus souvent à terme.

3. *Infection* : méningite bactérienne, même en l'absence de contexte infectieux ; encéphalite virale, notamment herpétique.

4. *Lésion ischémique cérébrale localisée* (hémiconvulsions) par probable accident vasculaire anté- ou per-natal.

5. *Lésion ischémo-hémorragique* de constitution anté- ou post-natale, liée à un trouble de l'hémostase, à un accident vasculaire, à la grande prématurité.

6. *Malformation intracrânienne*.

7. *Épilepsie familiale*.

Diagnostic

1. Basé sur :

a) des mouvements anormaux d'un ou plusieurs membres, sans valeur localisatrice (salves de clonies, accès toniques), des mouvements de mâchonnement, un clignement des paupières, un nystagmus, une fixité oculaire, des secousses diaphragmatiques ;

b) des apnées, un accès de cyanose ou de pâleur s'accompagnant de troubles de la conscience.

2. À distinguer des trémulations (mouvements plus fins et rapides, provoquées par les stimulations, arrêtés par la flexion du membre, sans trouble de la vigilance) et des clonies d'endormissement (électroencéphalogramme normal).

Explorations

1. Électroencéphalogramme : lors des crises, anomalies généralisées ou localisées, à type de pointes, polypointes isolées ou en bouffées ; importance pronostique de la répétition des crises (état de mal) et de l'état du tracé inter-critique (normalement réactif, paroxystique ou plat).

2. Ponction lombaire, glycémie, calcémie ; recherche d'une cause éventuelle (voir Anomalies neurologiques du nouveau-né, p. 1434).

3. Échographie transfontanellaire, tomodensitométrie, résonance magnétique nucléaire.

Traitement

1. Symptomatique : diazépam IM ou IV (0,25 à 0,50 mg/kg injection) associé au phénobarbital (dose de charge de 15 à 20 mg/kg en IV lente, puis 5 à 7 mg/kg/j per os, sous contrôle de la barbitémie).

2. Étiologique éventuel.

ENCÉPHALOPATHIE ANOXIQUE

Syn : souffrance cérébrale néonatale. Conséquence d'une anoxie fœtale aiguë anté-, per- et/ou post-natale, responsable d'une ischémie cérébrale. Elle est responsable des lésions de degré variable selon l'intensité et la durée de l'hypoxie : œdème régressif ou nécrose cellulaire, localisée surtout aux régions corticales et sous-corticales, aux noyaux gris centraux, éventuellement au tronc cérébral, au cervelet.

Diagnostic

Signes très variables, classées en trois degrés de valeur pronostique :

1. Mineurs : hyperexcitabilité et anomalies du tonus transitoires.

2. Modérés : troubles de la vigilance et des réflexes primaires.

3. Sévères : état de mal convulsif, coma, troubles végétatifs.

Explorations

1. L'électroencéphalogramme précise l'âge maturatif, l'organisation du sommeil, l'activité de fond, les crises convulsives, parfois infra-cliniques.

2. L'échographie transfontanellaire, la tomodensitométrie, l'imagerie par résonance magnétique nucléaire évaluent les lésions ischémohémorragiques difficiles à objectiver initialement. Une apparition secondaire d'images de cavitation (leucomalacie, porencéphalie) est possible.

Traitement

Symptomatique des convulsions néonatales (voir p. 1435), des troubles végétatifs. Essais en cours d'hypothermie contrôlée.

LÉSIONS CÉRÉBRALES DU PRÉMATURÉ

Fréquence inversement proportionnelle à l'âge gestationnel (plus de la moitié des prématurés de moins de 32 semaines). Elles sont favorisées par toute souffrance anté- per- ou post-natale (anoxie, hypothermie, hypoglycémie, troubles hémodynamiques). Principales causes : hémorragie intraventriculaire, leucomalacie périventriculaire (voir ci-après).

Elles doivent être suspectées chez tout prématuré de moins de 32 semaines, surtout en détresse vitale, en présence de troubles neurologiques polymorphes (hyper- ou hypotonie, troubles de la vigilance, mouvements anormaux), d'une chute de l'hématocrite, d'une instabilité tensionnelle et respiratoire ; enfin devant toute aggravation inexpiquée. Elles justifient une surveillance systématique par électroencéphalographie et échographie transfontanellaire chez tous les grands prématurés (< 32 semaines d'aménorrhée).

I. HÉMORRAGIE INTRAVENTRICULAIRE

Généralement secondaire à une hémorragie de la zone germinative sous-épendymaire, particulièrement fragile chez le prématuré, elle survient le plus souvent au cours des premiers jours de vie, parfois avant ou pendant l'accouchement. Uni- ou bilatérale, elle est d'importance variable : soit limitée à la zone germinative (grade I), soit intraventriculaire d'abondance variable (grade II), éventuellement associée à une dilatation ventriculaire (grade III) ou à une extension au parenchyme voisin (grade IV).

Diagnostic

Par l'échographie transfontanellaire, dès les premiers jours : image hyper-échogène siégeant dans la cavité ventriculaire, de volume variable, uni- ou bilatérale, associée ou non à une dilatation du ou des ventricules ou à une extension dans le parenchyme périventriculaire.

Pronostic

1. Bon pronostic en l'absence de lésions parenchymateuses associées et/ou d'hydrocéphalie active.
2. Possibilité d'évolution vers une hydrocéphalie par blocage de l'aqueduc ou de la base, régressant le plus souvent spontanément mais pouvant nécessiter une dérivation.

II. LEUCOMALACIE PÉRIVENTRICULAIRE

Lésions ischémiques de la substance blanche périventriculaire, adjacente à l'angle externe des ventricules, pouvant atteindre, selon sa topographie, les fibres motrices, visuelles, auditives ou somesthésiques. Elle est due à une diminution transitoire du débit sanguin cérébral ; elle réalise des lésions de nécrose de coagulation pouvant évoluer vers la cavitation (porencéphalie).

Diagnostic

1. Évoqué sur la constatation précoce de pointes positives rolandiques à l'électroencéphalogramme.
2. Soupçonné sur un aspect hyper-échogène du parenchyme cérébral périventriculaire, uni- ou bilatéral, à l'échographie transfontanellaire.
3. Confirmé ultérieurement (en moyenne 2 à 3 semaines après l'accident ischémique) par l'échographie transfontanellaire (hyper-échogénicité persistante et/ou cavités de taille variable siégeant dans la région

péri-ventriculaire), et par l'imagerie en résonance magnétique nucléaire (zones d'hyper-signal des lésions ischémo-hémorragiques et/ou d'hyposignal des cavités constituées).

Pronostic

Risque de séquelles importantes, en fonction du siège et de l'étendue des lésions.

INFECTION BACTÉRIENNE NÉONATALE

Risque majeur chez le nouveau-né (0,5 à 1 % des naissances) du fait de l'immaturité de ses moyens de défense, en particulier chez le prématuré. Les tableaux cliniques sont différents selon le moment et le mode de contamination materno-fœtal anté- ou per-natal, post-natal nosocomial (voir tableau 206) : septicémie, compliquée ou non de localisation méningée, pulmonaire, ostéo-articulaire.

Tableau 206. — Infections bactériennes néonatales.

INFECTION DE L'ENFANT	MODE DE CONTAMINATION	DÉBUT DES TROUBLES	GERMES LES PLUS FRÉQUENTS	PARTICULARITÉS SIGNES CLINIQUES
Prénatale (in utero)	Transplacentaire : par voie hématogène Par contiguïté à partir d'une endométrite	Très précoce, accouchement prématuré, mort in utero	<i>Listeria</i> , <i>Streptocoques B</i> <i>E. Coli</i>	Souvent septicémie ± méningite
Pernatale	Par inhalation ou déglutition à partir : – d'une amniotite – d'une infection de la filière génitale	Quelques heures à quelques jours après la naissance	<i>Streptocoques B</i> <i>Listeria</i> , <i>E. Coli</i>	Souvent pneumonie
Post-natale	Manuelle, iatrogène, par voie : – sanguine – ombilicale – respiratoire – digestive, cutanée	Plus tardif : à partir du 5 ^e jour de vie	Germes hospitaliers : <i>Pyocyanique</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i> <i>E. Coli</i> <i>Staphylocoque</i>	Fréquence des localisations : – gastro-entérale – ostéo-articulaire – méningée

Le pronostic dépend du germe et de sa sensibilité aux antibiotiques, de la sévérité du tableau et de certaines localisations, du délai thérapeutique surtout.

Diagnostic

1. À redouter devant :

- une infection maternelle notamment urogénitale ;
- un épisode fébrile inexpliqué, avant, pendant ou après l'accouchement ;
- tout accouchement prématuré, une rupture prématurée des membranes, une ouverture prolongée de la poche des eaux, supérieure à 12 heures, un liquide amniotique teinté et surtout fétide, une souffrance fœtale per-partum inexpliquée, des manœuvres de réanimation difficiles.

2. À évoquer devant toute anomalie clinique :

- des troubles respiratoires (tachypnée, geignement, détresse respiratoire) ;

- b) des troubles hémodynamiques (teint gris, temps de recoloration augmenté, collapsus périphérique ou central) ;
- c) des troubles de la régulation thermique ;
- d) des troubles neurologiques, même mineurs ;
- e) une hépatosplénomégalie, des anomalies cutanées (purpura, sclérome).

Explorations

1. Arguments de présomption :

- a) présence de streptocoque bêta-hémolytique dans le prélèvement vaginal maternel, en l'absence d'antibioprophylaxie per-partum ;
- b) présence de nombreux polynucléaires et de germes lors de l'examen direct du liquide amniotique, du liquide gastrique ou d'un frottis placentaire ;
- c) protéine C-réactive augmentée (> 20 g/l), 12 à 24 heures après le début de l'infection ;
- d) hémogramme : leuconéutropénie plus qu'hyperleucocytose (signe plus tardif), myélémie ($> 10\%$) ; thrombopénie ($< 150\,000/\text{mm}^3$) ;
- e) troubles de l'hémostase, avec hyperfibrinogénémie (fibrinogène > 4 g/l), parfois coagulation intravasculaire disséminée en cas de collapsus ;
- f) équilibre acido-basique : acidose métabolique récidivante ;
- g) radiographie du thorax : opacités alvéolaires disséminées ou en foyer.

2. Arguments de certitude :

- a) positivité des prélèvements bactériologiques centraux (hémoculture, ponction lombaire) et des prélèvements périphériques (liquide gastrique, oreilles, anus...) qui doivent être demandés systématiquement chez tout nouveau-né à risque d'infection, prématuré ou simplement « malade » ;
- b) interprétation difficile des résultats des prélèvements périphériques s'ils sont dissociés (négativité des prélèvements centraux), notamment en cas d'antibiothérapie maternelle avant la naissance.

Traitement

1. Préventif :

- a) avant l'accouchement, dépistage et traitement de toute infection maternelle, notamment urinaire ou génitale ;
- b) pendant l'accouchement, aseptie et traitement maternel préventif en cas de risque infectieux (syndrome fébrile, ouverture prolongée de la poche des eaux...) ;
- c) après l'accouchement, aseptie et dépistage précoce sur les données anamnestiques et la moindre anomalie clinique.

2. Curatif :

- a) général : association d'antibiotiques à large spectre, par voie parentérale (amoxicilline ou céphalosporine, et aminoside ; voir Antibiotiques utilisables chez le nouveau-né, p. 400) ultérieurement orientée par l'antibiogramme ;
- b) symptomatique : maintien des fonctions vitales (voir Conduite à tenir en présence d'un nouveau-né en détresse vitale, p. 1415).

ARTHRITE AIGÜE DE LA HANCHE DU NOURRISSON

Elle se voit surtout en milieu hospitalier où le nourrisson est exposé à de nombreux contages. Le diagnostic est difficile à poser, mais capital pour éviter la destruction de la tête fémorale et la luxation de la hanche.

Diagnostic

Dans un tableau d'infection néonatale, il faut chercher une attitude antalgique du membre inférieur et quelques signes locaux (empâtement de la région inguinale, légère rougeur).

Explorations

Une bonne radiographie peut montrer des modifications des parties molles péri-articulaires, un début d'excentration de la tête fémorale.

Traitement

La ponction de la hanche doit être faite d'urgence, en milieu chirurgical ; elle sera suivie, au besoin, d'une arthrotomie et toujours d'une immobilisation plâtrée avec antibiothérapie adaptée au germe.

HERPÈS NÉONATAL

La contamination de l'enfant est pratiquement toujours périnatale, par contact avec une lésion infectante au passage de la filière cervico-vaginale, plus rarement par transmission hématogène en cas de primo-infection avec virémie. Grave (risque de décès et de séquelles neurologiques).

Diagnostic

Début quelques jours après la naissance : éruption cutanée vésiculeuse, localisée ou généralisée, ictère, hépatosplénomégalie, convulsions, hypotonie, troubles de la conscience, dyspnée, syndrome hémorragique. Si l'enfant survit, séquelles importantes (choriorétinite, microcéphalie, retard psychomoteur).

Prévention

Voir Herpès génital et grossesse, p. 1401.

Traitement

Les soins du nouveau-né dépendent du degré de risque de contamination.

1. Risque faible (récurrence pendant la grossesse sans lésion lors de l'accouchement) : précautions minimales (examen soigneux à la naissance, savonnage à la bétadine moussante puis rinçage, pommade ophtalmique à l'aciclovir, prélèvement pharyngé à 24 heures).

2. Risque moyen (césarienne pour lésions, récurrence récente sans lésion) : mêmes précautions ; prélèvements rhinopharyngé et oculaire à J1 et J5 ; observation à la maternité pendant 1 semaine, consultation au 10^e et 30^e jour. Différer les gestes chirurgicaux (circoncision). Information des parents sur les signes d'alarme (vésicules cutanéo-muqueuses, œil rouge, perte d'appétit ou refus de téter, somnolence excessive ou irritabilité, crise convulsive, hyperthermie, ictère persistant, hémorragie, dyspnée). Noter sur le carnet de santé à la sortie.

3. Haut risque (primo-infection maternelle récente, présence de lésions et accouchement par voie basse) : en plus des mesures précédentes, traitement systématique par aciclovir intraveineux.

EMBRYOFŒTOPATHIES

Infections acquises in utero (voir tableau 207) à l'occasion d'une primo-infection maternelle. Pendant la période d'embryogénèse (20^e jour au 3^e mois), elles engendrent des malformations (embryopathies). Pendant la période de développement fœtal (4^e mois jusqu'au terme), elles sont responsables d'atteintes viscérales diverses (fœtopathies). Les deux peuvent être associées.

Peuvent être dues à de nombreux micro-organismes : virus (rubéole, cytomégalo-virus, herpès, varicelle), bactérie (syphilis), parasite (toxoplasme).

Tableau 207. — Principales embryofœtopathies.

	RUBÉOLE	CYTOMÉGALOVIRUS	TOXOPLASMOSE
Agent pathogène	Virus	Virus	Parasite
Symptômes chez la mère	Éruption, fièvre, adénopathies Formes inapparentes	Syndrome grippal Syndrome mononucléosique Formes inapparentes	Syndrome grippal Adénopathies Formes inapparentes
Diagnostic de la primo-infection maternelle	Sérologique : Séroconversion, présence d'IgM, avidité faible des IgG		
Mode de contamination du fœtus	Transplacentaire lors de la phase de virémie maternelle	Transplacentaire À partir de lésions d'endométrie ou de foyers placentaires	Secondaire à partir des foyers placentaires
Type d'atteinte	Embryofœtopathie	Embryofœtopathie	Fœtopathie
Avortement et mort in utero	+	++	Rare
Hypotrophie	++	++	+
Lésions fœtales	Cardiopathie (CIA, CIV, canal artériel) Microcéphalie Malformation oculaire (microphthalmie, cataracte)	Microcéphalie Surdité Choriorétinite Syndrome du 1 ^{er} arc (surdité, micrognathie, fente palatine)	Choriorétinite Hydrocéphalie Microcéphalie
Symptomatologie néonatale	Ictère Hépatosplénomégalie Anémie hémolytique Thrombopénie Convulsions Lésions osseuses	Ictère Hépatosplénomégalie Anémie, thrombopénie Convulsions Calcifications intracrâniennes	Ictère, Hépatosplénomégalie Anémie Modifications du LCR Calcifications intracrâniennes
Manifestations à distance	Surdité. Cécité Convulsions. Retard psychomoteur	Microcéphalie Surdité Retard psychomoteur	Retard psychomoteur Choriorétinite (révélation tardive)
Traitement	—	—	Pyriméthamine Sulfadiazine

CIA : communication inter-auriculaire ; CIV : communication interventriculaire ; LCR : liquide céphalo-rachidien.

Diagnostic

1. Suspecté sur :

a) in utero : un retard de croissance global ou du crâne, un épanchement (ascite, anasarque), une hyperéchogénicité du grêle ;

b) à la naissance : une hypotrophie inexpliquée, une microcéphalie, une malformation viscérale unique ou multiple (notamment cardiaque ou oculaire), des signes de « septicémie » néonatale (ictère, hépatosplénomégalie anémie, thrombopénie).

2. Recherché systématiquement en cas de primo-infection maternelle dépistée pendant la grossesse.

Explorations

1. Radiographies du crâne et échographie transfontanellaire à la recherche de calcifications intracrâniennes, d'une dilatation ventriculaire.

2. Radiographies du squelette : troubles de l'ossification métaphysaire (bandes claires).

3. Examen ophtalmologique : microphthalmie, colobome, cataracte, chorioretinite.

4. Sérodiagnostics chez l'enfant, à confronter à ceux de la mère et surtout recherche des IgM spécifiques, inconstantes, seuls témoins d'une synthèse fœtale des anticorps donc d'une infection in utero.

5. Plus rarement, isolement du virus (maladie des inclusions cytomégaliqes, rubéole) par PCR ou culture, ou du parasite (toxoplasme) par inoculation du placenta ou du sang au cobaye.

Traitement

1. Curatif possible seulement pour la toxoplasmose (voir p. 822). L'atteinte fœtale, en cas de primo-infection maternelle, peut être dépistée in utero par amniocentèse (culture et PCR), mais n'est accessible à aucun traitement, à l'exception de la toxoplasmose ; seule la découverte de lésions fœtales (cérébrales surtout) à l'échographie justifie l'interruption de la grossesse.

2. Préventif :

a) rubéole : vaccination de la mère avant la grossesse ;

b) toxoplasmose : voir p. 822 ;

c) infection à cytomégalovirus : voir p. 771.

BOSSE SÉRO-SANGUINE

Épanchement séro-hématique sous-cutané crânien mobile, sans gravité, lié à la présentation céphalique lors de l'accouchement. Résorption spontanée en quelques jours.

CÉPHALHÉMATOME

Hématome sous-périosté siégeant sur un des os de la voûte crânienne, bien limité, ne débordant pas les sutures (mais peut être bilatéral notamment pariétal), rénitent. Témoin d'un traumatisme céphalique par ventouse ou forceps, ou d'un frottement du crâne sur les parties osseuses du bassin maternel. Fracture éventuellement associée sans gravité. Résorption spontanée en quelques semaines. Possibilité de calcifications secondaires.

FRACTURE DE LA CLAVICULE

À redouter, surtout après accouchement dystocique : siège avec rétention de la tête, dystocie des épaules. Souvent asymptomatique. Pronostic bénin, mais possibilité de cal volumineux.

Diagnostic

1. Basé sur la douleur à la mobilisation du bras, la sensation de crépitation.
2. Confirmé par radiographie.

Traitement

1. Immobilisation simple à visée antalgique, par exemple par bretelle en élastoplaste pendant quelques jours.
2. Antalgique par voie orale si nécessaire.

PARALYSIE DU PLEXUS BRACHIAL

Lésion par étirement lors d'un accouchement dystocique : siège avec rétention de la tête, dystocie des épaules, procidence d'un bras.

Diagnostic

1. Paralysie d'un membre supérieur d'importance variable, selon la topographie des lésions.
2. Toujours rechercher un syndrome de Claude-Bernard-Horner et une paralysie diaphragmatique (radiographie du thorax).

Traitement

Kinésithérapie très précoce. Pas d'immobilisation. Récupération plus ou moins rapide et complète.

PARALYSIE FACIALE

Lésion provoquée le plus souvent par traumatisme direct dans la région parotidienne (cuillères de forceps) ou par étirement.

Diagnostic

À ne pas confondre avec l'asymétrie faciale au cri (hypoplasie unilatérale du triangulaire des lèvres), anomalie congénitale pouvant s'associer à d'autres malformations, notamment viscérales.

Traitement

Pas de traitement immédiat. Récupération très variable.

LUXATION CONGÉNITALE DE LA HANCHE

Le dépistage doit en être systématique chez tout nouveau-né (prédominance féminine).

Diagnostic

Fondé sur :

1. La manœuvre d'Ortolani, utilisable pendant la 1^{re} semaine de vie : recherche d'un ressaut de la tête fémorale à la manœuvre d'adduction puis d'abduction de la cuisse, en flexion sur le bassin (ressaut de dedans en dehors, témoin d'une hanche « luxable » ; ressaut de dehors en dedans, témoin d'une hanche luxée).
2. Dans les formes unilatérales :

a) le raccourcissement du membre et l'ascension du grand trochanter ;
b) chez le nourrisson trop jeune pour marcher, les signes de laxité articulaire (signe de Dupuytren : on peut allonger momentanément le membre par traction, beaucoup plus que du côté opposé ; signe de Gourdon : le fémur, du côté luxé, peut subir une rotation interne exagérée par rapport au côté opposé) ;

c) chez l'enfant qui marche : le creux que dessine, à la base du triangle de Scarpa, le départ de la tête fémorale ; l'inclinaison du bassin, qui n'est plus horizontal, mais abaissé du côté sain quand le sujet repose sur le membre luxé et soulève le pied sain (signe de Trendelenburg).

3. Dans les formes bilatérales :

- a) l'ensellure lombaire ;
- b) la flexion des cuisses ;
- c) leur adduction, qui projette les genoux l'un contre l'autre.

Explorations

1. Le cliché de bassin de face confirme et précise la luxation ; le noyau épiphysaire de la tête fémorale :

- a) déborde largement au-dessus de la ligne horizontale qui unit les deux cartilages en Y, marquant en clair le fond des cotyles iliaques ;
- b) se trouve en dehors d'une ligne verticale passant par le bord externe du toit du cotyle. Il y a, de plus, rupture du cintre cervico-obturateur.

Traitement

1. Si le diagnostic est posé dès la naissance, le traitement dépend du type d'anomalie : hanche luxée, confier l'enfant à l'orthopédiste pour réduction progressive au lit ou par attelle ; hanche luxable : langage en abduction pendant 2 mois, puis surveillance radiologique jusqu'à la marche.

2. Si le diagnostic n'est posé qu'entre 12 et 18 mois, faire une radiographie avec injection de diodone dans l'articulation (arthrogramme), qui permet de choisir soit le traitement orthopédique auquel il faut procéder immédiatement, soit l'intervention chirurgicale qui ne sera pas pratiquée avant la 4^e année (renoncer dans ce cas à tout appareillage orthopédique préalable, qui risque d'altérer la tête fémorale).

3. Chez l'adulte et les grands enfants, l'ostéotomie sous-trochantérienne et la butée ostéoplastique ont des indications.

ANOMALIES DES PIEDS ET DES GENOUX

Causes variables, isolées ou associées : malposition intra-utérine, en général de bon pronostic, lésion neuromusculaire fœtale, plus grave, voire anomalie génétique. Leur constatation impose la vérification systématique de l'état des hanches.

Traitement

1. Pieds talus, varus, supinatus, métatarsus varus : pronostic bénin, manipulations douces très précoces, pluriquotidiennes, éventuellement complétées par mise en place d'attelles, sous contrôle d'un kinésithérapeute spécialisé.

2. Pied-bot, varus équin et pied convexe : pronostic plus sévère, à confier à l'orthopédiste.

3. Genu recurvatum : pronostic bon. Manipulations précoces, éventuellement complétés par attelles, généralement suffisantes.

4. Genu flexum : pronostic mauvais. Nécessité habituelle de chirurgie correctrice.

MALFORMATIONS ABDOMINALES OU PELVIENNES

La plupart peuvent être diagnostiquées précocement in utero par échographie, ce qui permet, en cas de nécessité de prise en charge urgente à la naissance, d'organiser l'accouchement à proximité d'un service spécialisé. Principales variétés : omphalocèle, laparoschisis, extrophie vésicale, aplasie de la musculature abdominale, tumeur sacro-coccygienne, imperforation anale (voir ci-dessous).

OMPHALOCÈLE

Syn : cœlosomie moyenne. Fréquence : 1 pour 6 000 naissances. Défaut de fusion embryonnaire médiane, responsable d'une solution de continuité de la paroi abdominale au niveau de la région ombilicale. Malformations associées (cardiaques, digestives) et anomalies chromosomiques (trisomie 18) fréquentes.

Diagnostic

Hernie des anses intestinales à travers l'orifice ombilical dont l'importance dépend de la taille du défaut, depuis la simple hernie dans le cordon jusqu'à la hernie de tout le tube digestif, retenue par une membrane transparente et fragile, en continuité avec la peau abdominale, et au sommet de laquelle s'implante le cordon.

Traitement

1. Transfert en milieu spécialisé d'urgence, après avoir entouré la hernie de champs stériles ou mieux, d'un « sac à grêle » (risque de rupture de la poche, de surinfection).

2. Les possibilités de réparation chirurgicale (réintégration des anses, et réparation de la brèche) dépendent du volume de la hernie.

LAPAROSCHISIS

Syn : gastroschisis. Fréquence : 1 pour 12 000 naissances. Défaut de développement latéral de la paroi abdominale, responsable d'une aplasie pariétale distincte de l'ombilic qui est normal. Malformation habituellement isolée.

Diagnostic

Les anses intestinales herniées se développent librement dans le liquide amniotique, car il n'y a pas de sac.

Traitement

Conduite thérapeutique identique à celle de l'omphalocèle.

EXTROPHIE VÉSICALE

Syn : cœlosomie inférieure. Fréquence : 1 pour 30 000 naissances. Défaut de fusion des éléments mésodermiques latéraux destinés à former la paroi hypogastrique. Diagnostic anténatal possible pouvant conduire à discuter une interruption médicale de la grossesse.

Diagnostic

Aplasia de la totalité de la paroi (symphyse, grands droits) avec visibilité directe de la paroi antérieure de la vessie (constituant la plaque vésicale) et absence d'urètre.

Traitement

La réparation chirurgicale ne peut être que secondaire.

Pronostic fonctionnel défavorable.

APLASIE DE LA MUSCULATURE ABDOMINALE

Syn : syndrome de Prune-Belly. Aplasia des muscles de la paroi abdominale, observée essentiellement chez le garçon.

Diagnostic

1. Paroi abdominale flasque, fripée, associée à une cryptorchidie bilatérale et à des anomalies sévères de l'appareil urinaire (atrésie urétrale et agénésie prostatique, méga vessie, dysplasie rénale, urétéro-hydro-néphrose).

2. Risque d'hypoplasie pulmonaire due à l'anamnios par anurie fœtale.

Pronostic

Dominé par le risque d'insuffisance respiratoire et rénale.

ARTÈRE OMBILICALE UNIQUE

Fréquence : 0,5 à 0,9 % des naissances. Marqueur d'anomalies viscérales notamment urinaires.

Diagnostic

Recherchée systématiquement par examen du cordon à la naissance. Sa constatation, sans conséquence pathologique, incite à rechercher des malformations associées (10 à 20 % des cas), notamment urinaires (échographie rénale en l'absence d'échographie fœtale en fin de grossesse).

TUMEUR SACRO-COCCYGIENNE

Tumeur peu fréquente, atteignant surtout les filles. Évolution variable selon le type histologique : tératome ou tumeur embryonnaire à potentiel évolutif (récidives, dégénérescence maligne).

Diagnostic

Masse de volume variable dont le développement peut être externe (tumeur fessière paramédiane, ferme, s'implantant sur le périnée postérieur entre le coccyx et l'anus qui peut être déporté) et/ou interne (masse abdomino-pelvienne plus ou moins palpable, entraînant une asymétrie de la fesse, une déviation de l'anus, et pouvant dévier et comprimer les organes intra-abdominaux et pelviens).

Traitement

Chirurgical.

IMPERFORATION ANALE

Fréquence : 1 pour 5 000 naissances. Plus fréquente chez les garçons. Malfaçon de l'organisation mésenchymateuse du périnée secondaire, pouvant atteindre les plans profonds ou seulement superficiels.

Diagnostic

1. Difficile en anténatal, sur signes indirects (dilatation du cul-de-sac rectal, absence d'enzymes digestives dans le liquide amniotique).

2. Dépistage systématique à la naissance : orifice anal absent (éventuellement associée à une fistule recto-urinaire ou recto-vaginale), ou en situation anormalement antérieure (fistule recto-périnéale).

Traitement

Chirurgical urgent, permettant l'établissement du transit. Technique variable selon le niveau du cul-de-sac : formes basses : proctoplasie périnéale d'emblée ; formes hautes : colostomie transitoire puis correction secondaire.

MYÉLOMÉNINGOCÈLE

Fréquence : 1 pour 1 000 naissances (voir Spina bifida, p. 1216). Tumeur kystique formée de méninges (méningocèle) et éventuellement de tissu médullaire (myéloméningocèle) faisant hernie à travers un défaut partiel de fermeture postérieure du tube neural, le plus souvent lombaire ou dorsolombaire.

Diagnostic

1. Masse rougeâtre, de volume variable, strictement médiane, recouverte d'une fine pellicule très fragile, parfois ouverte.

2. Diagnostic anténatal possible : dépistage par augmentation de l'alpha-fœtoprotéine sérique maternelle, confirmation par échographie et électrophorèse des acétylcholinestérases dans le liquide amniotique.

Pronostic

1. Bon pour les méningocèles simples.

2. Les myéloméningocèles, fréquemment associées à une hydrocéphalie, s'accompagnent le plus souvent de déficits moteur, sphinctérien, éventuellement mental, d'importance variable.

DIAGNOSTIC D'UNE OCCLUSION NÉONATALE

Urgence chirurgicale, doit être dépistée tôt avant constitution de lésions intestinales et détérioration clinique. Principales causes : atrésie duodénale, volvulus du grêle, atrésie du grêle, iléus méconial, maladie de Hirschsprung.

Diagnostic

1. Basé sur :

a) des vomissements bilieux, une intolérance gastrique, un retard d'évacuation du méconium (mais possibilité d'émission de méconium par vidange du segment distal) ;

b) un aspect clinique de l'abdomen permettant de distinguer schématiquement entre occlusion haute (abdomen plat) et basse (abdomen distendu, anses intestinales visibles, ondulations péristaltiques).

2. Vérifier systématiquement la perméabilité anale et les orifices herniaires.

Explorations

Les radiographies et l'échographie de l'abdomen sans préparation éventuellement complétées par une opacification, permettent le plus souvent le diagnostic étiologique.

Traitement

Le traitement a pour but de rétablir la continuité intestinale : il est le plus souvent chirurgical et dépend de la cause et du niveau de l'obstacle.

ATRÉSIE DUODÉNALE

Constitué précocement in utero. Siège habituellement au niveau du deuxième duodénum. Association fréquente à une trisomie 21 (20 % des cas).

Diagnostic

1. Occlusion néonatale immédiate avec dilatation gastroduodénale visible radiologiquement sous forme de deux images claires uniques, dans un abdomen totalement opaque. Possibilité d'émission de méconium par vidange du bout distal.

2. Les formes incomplètes, permettant un certain transit digestif, sont de diagnostic plus tardif.

3. Diagnostic anténatal possible par échographie (image en « double bulle » de la dilatation gastrique et duodénale).

VOLVULUS DU GRÊLE

Dû le plus souvent à un défaut d'accolement du mésentère et du méso cœlon. Peut survenir in utero ou dans les premiers jours de vie, et être initialement intermittent. Risque de nécrose intestinale massive.

Diagnostic

1. Occlusion haute, souvent secondaire après intervalle libre variable, avec vomissements, météorisme abdominal douloureux, arrêt total du transit.

2. Position particulière des anses digestives dans la partie droite de l'abdomen à la radiographie.

3. Diagnostic anténatal difficile (dilatation digestive localisée correspondant à l'anse volvulée).

ATRÉSIE DU GRÊLE

Constitution in utero, probablement par trouble hémodynamique localisé. Diagnostic anténatal évoqué sur images de dilatation des anses grêles.

Diagnostic

Occlusion néonatale immédiate avec ballonnement abdominal. Images hydroaériques uniquement sur le grêle, cœlon opaque.

ILÉUS MÉCONIAL

Constitue une des manifestations néonatales possibles de la mucoviscidose (voir p. 995) : la composition anormale du méconium, particulièrement épais et visqueux, entraîne une occlusion pouvant se compliquer de perforation avec constitution d'une péritonite méconiale. Les lésions peuvent exister dès la naissance, ou se constituer dans les premiers jours de vie. En cas de perforation in utero, diagnostic anténatal possible sur ascite et calcifications péritonéales.

Diagnostic

Basé sur :

1. Un abdomen ballonné avec ondulations péristaltiques, parfois un empatement localisé, mal limité, distension tympanique peu dépressible évoquant un pneumopéritoine.
2. Un œdème sus-pubien, ombilic déplissé bleuté, paroi luisante, douloureuse à la palpation, évoquant une péritonite.

Explorations

Les radiographies distinguent un iléus méconial simple (distension aérique majeure sans niveau liquide, aspect moucheté du contenu), d'une péritonite méconiale (opacité localisée refoulant les anses dilatées, ou opacité diffuse avec quelques images claires ou perforation ouverte avec pneumopéritoine décollant le foie des coupoles en position verticale).

Traitement

En cas d'iléus simple, possibilité de désobstruction par lavement, sinon dérivation temporaire.

MALADIE DE HIRSCHSPRUNG

Syn : mégacôlon congénital (voir p. 609).

ENTÉROCOLITE ULCÉRO-NÉCROSANTE

Lésions de nécrose intestinale plus ou moins diffuses, évoluant vers la perforation, survenant avec prédilection chez l'enfant prématuré, dans le 1^{er} mois de vie. Cause inconnue, mais rôle favorisant des troubles hémodynamiques (hypovascularisation transitoire du secteur splanchnique), de l'alimentation par solutés hypertoniques, d'une prolifération microbienne intestinale par ralentissement du transit. Urgence en raison du risque d'amputation digestive étendue.

Diagnostic

Basé sur :

1. Des troubles digestifs : ballonnement abdominal, résidus gastriques puis vomissements, selles liquides, voire sanglantes.
2. Une altération de l'état général : teint gris, apnées, acidose, troubles hémodynamiques, troubles neurologiques.
3. Une distension gazeuse fixe sur clichés successifs, épaississement des parois intestinales (images en vitrail), plus rarement pneumatose intestinale pathognomonique, et image aérique sur le trajet de la veine porte.

Traitement

1. En l'absence de complication et même en cas de simple suspicion, traitement médical (interruption de toute alimentation orale remplacée par nutrition parentérale et traitement symptomatique).
2. En cas de lésions évoluées (nécrose et perforation avec pneumopéritoine), traitement chirurgical pouvant nécessiter une résection étendue et une dérivation intestinale.

Tsunami

Pédiatrie des premiers mois

par M. Vial

Médicaments et allaitement, p. 396.
Médicaments utilisables chez le nouveau-né, p. 398.
Antibiotiques utilisables chez le nouveau-né, p. 400.
Constantes biologiques propres au nouveau-né, p. 1783.
Courbes de référence de biométrie à la naissance, p. 1793.

PRINCIPALES ÉTAPES DU DÉVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR DE 0 À 3 ANS

Tableau 208. — Critères d'évaluation du développement psychomoteur.

ÂGE	MOTRICITÉ	PRÉHENSION	LANGAGE	RELATIONNEL
1-2 mois	Sur le ventre soulève la tête	Intérêt pour ses mains	Gazouille	Suit des yeux Sourire réponse
3-6 mois	En position assise, tient sa tête Sur le ventre, s'appuie sur ses avant-bras	Ouvre les mains Attrape les objets à sa portée	Vocalise	Suit des yeux en tournant le visage à 180° Rit aux éclats Tend les bras
6-9 mois	Se retourne seul Tient assis Rampe	Attrape les objets (ratissage) Passe d'une main dans l'autre Porte à la bouche	Répète des sons disyllabiques	S'oriente aux sons Reconnaît les visages familiaux A peur des étrangers
9-12 mois	Marche à quatre pattes Se relève et tient debout avec appui	Pince pouce-index Manipulation fine Permanence de l'objet	Jargonne Comprend bien les ordres simples	Imite les gestes (marionnettes, bravo)
12-18 mois	Marche seul	Emboîte Empile	Dit des mots séparés puis groupés	Autonomie dans certains gestes : mange, boit seul
18-24 mois	Court	Gribouille Imite un trait	Enrichit son vocabulaire Associe les mots	Obéit aux ordres simples. Augmentation de l'autonomie (commence à se déshabiller)
2-3 ans	Monte les escaliers Début de la propreté	Imite un rond	Fait des phrases Utilise le « je » Reconnaît les couleurs	De plus en plus autonome (se déshabille, commence à s'habiller)

CALENDRIER DES VACCINATIONS

Voir tableau 92, p. 356.

COURBES DE CROISSANCE DE 0 À 3 ANS

Voir p. 1796.

ALIMENTATION PENDANT LA PREMIÈRE ANNÉE

Voir pp. 426 et 428.

DENTITION

C'est la formation et l'éruption des dents.

Les dents temporaires font leur éruption entre 6 et 30 mois, à raison d'un groupe de dents tous les deux mois, en commençant par les incisives centrales du bas. La denture temporaire (dents de lait) est complète à 2 ans et comprend 20 dents.

La poussée dentaire peut être douloureuse et justifier la prescription d'antalgiques mineurs (paracétamol) ; on peut observer une inflammation gingivale et quelquefois un kyste pré-éruptif violacé. Il ne faut pas imputer trop facilement un épisode infectieux ou fébrile du nourrisson à une poussée dentaire : le risque est de négliger une otite ou une infection profonde.

NOURRISSON FÉBRILE

Température centrale supérieure à 38 °C. Symptôme fréquent dont les causes sont multiples et la gravité très variable.

Causes : infection virale dans 75 % des cas, bactérienne dans 25 % (plus fréquente chez le nouveau-né de moins de 1 mois) ; localisation variable (ORL, pulmonaire, gastro-entérale, urinaire, méningo-encéphalitique, ostéo-articulaire).

Signes de gravité

1. Jeune âge de l'enfant, particulièrement avant 3 mois.
2. Changement du comportement : cri anormal, troubles de la vigilance et de la réactivité, agitation ou torpeur.
3. Troubles hémodynamiques : pâleur, cyanose, tachycardie, allongement du temps de recoloration (> 3 secondes).
4. Refus d'alimentation, vomissements, déshydratation.

Explorations

1. Hémogramme, CRP, Combur-Test (bandelette de détection de nitrites urinaires, évocateurs d'infection).
2. Systématiquement chez un enfant de moins de 3 mois, sinon selon l'orientation clinique et la gravité : hémoculture, ponction lombaire, examen cytot bactériologique des urines, éventuellement radiographies thoracique, osseuse.

Conduite à tenir

1. *Hospitalisation* si :
 - a) âge inférieur à 1 mois ;
 - b) présence de signes de gravité, en particulier déshydratation ;
 - c) antécédents pathologiques (prématurité, dysplasie broncho-pulmonaire) ou pathologie sous-jacente notamment cardiaque ou broncho-pulmonaire.

2. Traitement symptomatique :

a) moyens physiques : déshabillage, aération de la chambre maintenue à température fraîche (20 °C maximum), bains tièdes (2 °C en dessous de la température rectale pendant 10 minutes), hydratation orale ;

b) antipyrétiques : paracétamol (60 mg/kg/j en 4 prises) et éventuellement en alternance acide acétylsalicylique (60 mg/kg/j en 4 prises) ;

c) antibiotiques : systématiques avant deux mois, sinon en cas de signes de gravité, poursuivis sur confirmation bactériologique.

VOMISSEMENTS DU NOURRISSON

Symptôme fréquent pouvant relever de causes diverses, des plus bénignes aux plus graves. Diagnostic étiologique étayé par l'interrogatoire des parents, sur trois points essentiels : a) description précise du symptôme, régurgitations ou vomissements vrais ; b) mode d'alimentation et contexte familial ; c) courbe de croissance dont le fléchissement ou l'arrêt signe la nature organique du trouble.

I. RÉGURGITATIONS ALIMENTAIRES SIMPLES

Cause la plus fréquente des vomissements du nourrisson. Ce trouble est transitoire.

Diagnostic

Rejets de faible volume en fin de biberon, sans retentissement sur la croissance.

Traitement

Éviter les médicaments et calmer l'anxiété maternelle, corriger les erreurs diététiques éventuelles, épaissir les biberons ne pas coucher l'enfant avant le rôt.

II. REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN

Simple régurgitations ou véritables vomissements, parfois avec retard de croissance.

Diagnostic

Basé sur la clinique :

1. Une manifestation précoce, dès les premières semaines, favorisé par la position couchée.
2. Fausses routes et broncho-pneumopathies parfois révélatrices.
3. Hématémèse ou méléna possibles par œsophagite.

Explorations

Fibroscopie œsogastrique et pH-métrie œsophagienne, plutôt que l'opacification œsogastroduodénale (béance du cardia, plicature, malposition).

Traitement

Par ordre croissant, selon la gravité :

1. Épaississement du lait (Magic-mix, Gumilk, Gélpectose).
2. Pansements (Polysilane, Phosphalugel, Gaviscon).
3. Métoclopramide ou dompéridone, voire cisapride (attention aux incompatibilités médicamenteuses : risque de QT long, voir p. 481).
4. Position oblique.

5. Anti-acides en cas d'œsogastrite.

6. Chirurgie exceptionnelle en cas de troubles persistants avec complications respiratoires (voir Hernie hiatale, p. 555).

III. STÉNOSE HYPERTROPHIQUE DU PYLORE

Terrain : garçon entre la 2^e et la 4^e semaine de la vie. Rechercher des antécédents familiaux identiques.

Diagnostic

1. Vomissements alimentaires, digérés et non bilieux, explosifs et abondants, entraînant parfois une déshydratation avec alcalose, hypochlorémie et hypokaliémie.

2. Conservation de l'appétit.

3. Ondulations péristaltiques et parfois perception de l'olive pylorique.

Explorations

1. L'échographie met en évidence l'olive pylorique.

2. Transit baryté : pylore étroit, allongé, concave en haut.

Traitement

Pylorotomie extra-muqueuse après correction des troubles hydro-ioniques.

IV. AUTRES CAUSES DIGESTIVES

1. *Gastro-entérite infectieuse* (voir p. 569), allergique (voir Intolérance aux protéines du lait de vache, p. 1457), voir *Maladie de Hirschsprung* (p. 609).

2. Urgence chirurgicale, où les vomissements bilieux affirment l'origine sous-vatérienne de l'affection (volvulus intestinal ; mésentère commun, invagination intestinale aiguë).

V. CAUSES EXTRADIGESTIVES

Les vomissements peuvent être le seul signe évident d'une infection parentérale (septicémie surtout néonatale, méningite, otite, coqueluche, infection urinaire, fièvre éruptive...), d'une hypertension intracrânienne (hydrocéphalie, hématome sous-dural, intoxication vitaminique A) ou d'une maladie métabolique, souvent héréditaire (syndrome adrénogénital avec perte de sel [voir p. 933], galactosémie [voir p. 979], fructosémie [voir p. 980], phénylcétonurie [voir p. 977], acidurie méthylmalonique [voir tableau 205, p. 1434], tyrosinémie [voir p. 978], anomalies du cycle de l'urée [voir p. 982], états hypercalcémiques, insuffisance rénale...).

En cas de déshydratation sévère, voir traitement dans *Diarrhées aiguës du nourrisson*.

DIARRHÉES AIGÜES DU NOURRISSON

En France, les causes virales (rotavirus) sont les plus fréquentes et surviennent surtout en hiver, avec des formes sporadiques ou épidémiques dans les crèches (et parfois les hôpitaux). L'évolution est le plus souvent bénigne. En milieu tropical, la déshydratation sévère reste fréquente, en raison des conditions climatiques et de l'habitude des mères de supprimer tout apport oral dès le début des symptômes. La malnutrition fréquente aggrave le pronostic et, en retour, les diarrhées aiguës répétées aggravent peut-être la malnutrition.

Diagnostic

1. Modification de la fréquence et de la consistance des selles, avec perte de poids. La consistance liquide des selles est cependant normale chez le nouveau-né au sein. Différencier la forme aiguë, durant moins d'une semaine, de la forme chronique.

2. L'importance et la rapidité de la perte de poids (déshydratation) conditionnent le pronostic immédiat, allant de la forme bénigne guérissant spontanément en quelques heures à la forme « toxique » avec fontanelle déprimée, pli cutané persistant, signes neurologiques et collapsus cardiovasculaire. Association fréquente de vomissements transitoires, de fièvre et parfois de signes d'infection surtout respiratoire et ORL.

Évolution, complications

Guérison spontanée habituelle en 2 à 3 jours. La mort est possible, liée à la déshydratation et aux formes dysentériques sévères, surtout sur terrain débilité, malnutri ou pathologique.

L'aggravation d'une malnutrition préalable ou son apparition lors des *formes prolongées avec malabsorption* est généralement liée à une intolérance secondaire aux protéines alimentaires (voir p. 1457) et à une intolérance au lactose (voir p. 1456).

Explorations

Les mêmes que chez l'adulte : voir Diarrhée et syndrome dysentérique aigus, p. 546.

Traitement

1. *En l'absence de déshydratation sévère :*

- a) chez le nourrisson au sein, continuer l'allaitement maternel ;
- b) chez le nourrisson ayant un régime lacté exclusif, remplacer le lait habituel par un soluté de réhydratation orale pendant 12 à 24 heures, puis reprendre progressivement l'alimentation lactée, avec éventuellement relais transitoire, surtout chez les enfants de moins de 3 mois par un lait pauvre en lactose et/ou sans protéines du lait de vache ;

c) dans les pays sous-développés, la réhydratation s'effectue avec une solution type OMS, glucosée, saccharosée ou d'amidon cuit, salée et bicarbonatée, dont les composants sont délivrés en sachets tout préparés ou à défaut en vrac. Cette technique, qui utilise la glucostimulation de l'absorption du sodium et de l'eau dans le jéjunum, a d'abord été utilisée dans le choléra (voir p. 801).

2. *En cas de déshydratation sévère :*

- a) perfusion intraveineuse (voir Déshydratation du nourrisson, ci-dessous) ;
- b) la réalimentation se fera après 12 à 24 heures comme précédemment.

DIARRHÉES GRAVES IDIOPATHIQUES PROLONGÉES

Syndrome d'étiopathogénie plurifactorielle menaçant la vie. Après un début banal, la diarrhée se pérennise avec constitution d'un syndrome de dénutrition protéino-énergétique. L'alimentation devient difficile, puis impossible, les surinfections sont fréquentes. Les désordres biologiques sont dus aux pertes hydroélectrolytiques, à un syndrome de malabsorption (voir p. 551) et à l'entéropathie

exsudative (voir p. 552). La diarrhée de retour des enfants maghrébins en est une forme clinique.

Diagnostic

Rechercher une infection entérale et une colonisation bactérienne du grêle (voir p. 580), une infection parentérale, une allergie aux protéines alimentaires (lait de vache surtout, voir p. 1457), une intolérance primitive ou secondaire aux monosaccharides et au lactose (voir ci-dessous), une atrophie villositaire par la biopsie duodéno-jéjunale, les tumeurs neuro-endocrines (voir Syndrome de Verner-Morrison, p. 586).

Traitement

1. Correction initiale des troubles hydroélectrolytiques par voie entérale ou parentérale.
2. Apport nutritionnel avec des préparations diététiques semi-élémentaires par voie orale ou entérale continue, complété dans quelques cas par une nutrition parentérale cyclique. Plus rarement, celle-ci sera exclusive.
3. Reprise prudente et progressive de l'alimentation normale.
4. Antibiothérapie en cas d'infection entérale ou parentérale, ou de colonisation bactérienne du grêle.

INTOLÉRANCE AUX DISACCHARIDES

À côté des intolérances au lactose, secondaires à un syndrome de malabsorption plus complexe (maladie cœliaque), existent des intolérances par carences spécifiques en certaines activités disaccharidasiques de l'intestin grêle. On distingue :

1. L'intolérance au saccharose et à l'isomaltose qui s'observe surtout chez l'enfant où elle réalise une affection génétique à transmission autosomique récessive.
2. L'intolérance au lactose, observée chez l'enfant et chez l'adulte ; chez l'enfant, les formes congénitales, à transmission autosomique récessive et manifestées dès la naissance, sont rares. En revanche, la disparition définitive de l'activité lactasique à partir de l'âge de 2 à 8 ans est un phénomène normal, gouverné par un gène autosomique dominant, dans toutes les populations du globe, excepté les Caucasiens et certaines tribus bédouines.

Diagnostic

1. Chez le nourrisson, le début des troubles coïncide avec l'introduction des sucres non tolérés dans l'alimentation, dès la période néonatale dans l'intolérance congénitale au lactose, à la même époque ou plus tardivement suivant que l'enfant a été ou non initialement nourri au sein dans l'intolérance au saccharose et à l'isomaltose (laits « sucrés », farines).

2. La diarrhée est hydrique, mousseuse, d'odeur aigrelette et riche en mucus. Parfois associée à des vomissements, elle peut entraîner une dénutrition rapide, un arrêt de croissance et des poussées aiguës de déshydratation. Dans l'intolérance au saccharose, des tableaux moins sévères sont observés lorsque la teneur en sucres nocifs de l'alimentation est faible.

Explorations

1. L'examen des selles révèle l'existence d'un excès des fermentations (diminution du pH, augmentation importante de l'acide lactique).

2. Une partie du disaccharide et de ses hexoses constitutifs (saccharose ou lactose) est excrétée telle quelle dans les selles et dans les urines.

Traitement

1. *Intolérance au saccharose et à l'isomaltose.* Suppression des laits sucrés par le saccharose ou le dextrine-maltose et proscription des farines, des médicaments sous forme de sirop et, plus tard, des carottes, des betteraves, des petits pois et des fruits. Une petite quantité d'amidon de riz ou de maïs est en règle générale bien supportée et le régime peut être progressivement élargi. Actuellement, l'administration au moment des repas d'un mélange d'enzymes actives sur les sucres mal digérés (Bimyonase, Mycofarm) permet une alimentation quasi normale.

2. *Intolérance au lactose.* Suppression du lait et des laitages ou simplement leur réduction au-dessous du seuil de tolérance par la flore colique. Ce seuil peut augmenter par fractionnement des ingesta au moment des repas et par une adaptation progressive à l'apport en lactose. Le yaourt, grâce à la lactase des bactéries qu'il contient, est mieux toléré. Chez le nourrisson, le lait est remplacé par des préparations à base de soja (Végéfact) ou d'hydrolysats de caséine (Nutramigen). Le lactose du lait peut aussi bien être hydrolysé à l'aide de lactase bactérienne ou fongique in vitro, ou in vivo.

INTOLÉRANCE AUX PROTÉINES DU LAIT DE VACHE

L'intolérance est spécifique au lait de vache (alpha-lactalbumine et bêta-lactoglobuline surtout) et doit donc être distinguée des intolérances aux autres constituants du lait (voir Intolérance aux disaccharides, p. 1456). Guérison spontanée en 2 à 3 ans.

Diagnostic

Basé sur :

1. Le début des troubles succédant de près à l'introduction du lait de vache dans l'alimentation : manifestations aiguës à type de vomissements, diarrhée, pâleur, tachycardie, parfois état de choc grave, dans les minutes suivant le biberon ; lorsque l'intolérance est moins sévère, une diarrhée se constitue avec malabsorption et entéropathie exsudative (voir p. 552).

2. Les manifestations allergiques extra-digestives (urticaire, rhinorrhée, eczéma atopique, asthme).

3. Surtout, la disparition des manifestations avec la suppression du lait de vache et leur non-reproduction lors de l'introduction de lait de femme.

4. La reproduction des troubles avec un apport minime de lait de vache (quelques millilitres suffisent le plus souvent).

Explorations

1. Les examens biologiques font la preuve de l'éventuelle malabsorption (voir Syndrome de malabsorption, p. 551). Il existe souvent une intolérance au lactose, secondaire aux altérations villositaires, qui ne devra pas être confondue avec une intolérance spécifique à ce sucre (voir Intolérance aux disaccharides, p. 1456).

2. La biopsie muqueuse per orale du grêle montre, dans les formes prolongées, une atrophie villositaire partielle et un riche infiltrat lymphoplasmocytaire du chorion.

3. Divers tests immunologiques, tous incertains, ont été proposés.

Traitement

1. Suppression du lait de vache : remplacer par un lait de régime sans protéines du lait.

2. Les dérivés du soja (Végéfact) sont utilisables, sauf en cas d'intolérance associée.

3. Diversifier le régime précocement et maintenir un apport calorique suffisant.

DÉSHYDRATATION DU NOURRISSON

Syn : toxicose du nourrisson. Gravité liée à l'importance de la déshydratation. La perte d'eau est surtout extracellulaire en cas de diarrhée, de vomissements, et intracellulaire en cas de perte d'eau hypotonique (coup de chaleur). Plus rarement, révèle ou complique une hyperplasie congénitale des surrénales (voir p. 933), une mucoviscidose (voir p. 995), une tubulopathie congénitale (voir p. 864), un diabète néphrogénique (voir p. 864).

Diagnostic

1. Basé sur la perte de poids du nourrisson qui, à court terme, reflète toujours les mouvements d'eau de l'organisme.

2. L'origine de la déshydratation est digestive (vomissements, diarrhée), cutanéomuqueuse (coup de chaleur, fièvre, mucoviscidose), beaucoup plus rarement rénale (polyuries métaboliques, tubulopathies) ou pulmonaires (polypnée). Elle guide l'enquête étiologique et les particularités du traitement (voir ci-dessous).

3. Les signes associés dépendent du volume d'eau perdu et de la répartition extra- et intracellulaire de la déshydratation :

a) soif (pleurs) en cas de *déshydratation* « légère » (< 5 % du poids corporel) ;

b) perte du « turgor » (consistance veloutée du pli cutané chez le nourrisson), dépression de la fontanelle, yeux cernés, agitation ou torpeur en cas de *déshydratation modérée* (5 à 10 % du poids) ;

c) oligurie, peau marbrée, pli cutané persistant, langue rôtie, temps de recoloration prolongé en cas de *déshydratation sévère* (> 10 % du poids corporel).

4. Choc hypovolémique et mort imminente si *déshydratation supérieure à 15 % du poids corporel*.

Explorations

1. Aucune n'est nécessaire pour entreprendre une réhydratation immédiate.

2. Explorations spécifiques selon la nature et la cause de la perte d'eau (vomissement, diarrhée, nourrisson fébrile) : voir Vomissements du nourrisson, Diarrhées aiguës du nourrisson, Nourrisson fébrile.

3. Dans les formes sévères : évaluer le degré d'insuffisance rénale fonctionnelle et de déséquilibre acido-basique par l'ionogramme urinaire et sanguin, éventuellement les gaz du sang.

Complications

1. Avant la prise en charge : risque de choc hypovolémique, décès.
2. Lors de la réhydratation : convulsions, notamment en cas de réhydratation trop hypotonique, facteur d'hyponatrémie et d'hyperhydratation cellulaire (œdème cérébral).

Traitement

1. Le nourrisson boit, ne vomit pas, la déshydratation est modérée : la réhydratation orale est possible, basée sur une diète hydrique, la suspension temporaire du lait (24 heures, pas plus sauf intolérance spécifique) et l'utilisation éventuelle de solutions de réhydratation (voir p. 431). Si l'on hésite sur la nature hyper- ou hypotonique de la déshydratation, l'épreuve des trois biberons est généralement utile : présenter alternativement un biberon d'eau sucrée (50 g/l), salée (9 g/l) ou plate. Le nourrisson repousse systématiquement les biberons ne correspondant pas à son mode de déshydratation et tête activement celui répondant le mieux à ses besoins. En cas de diarrhée, proposer des recettes simples et éprouvées : soupe de carottes, eau de riz. Expliquer aux parents ces modalités.

2. Le nourrisson vomit et/ou la déshydratation est supérieure à 8-10 % du poids : une hospitalisation s'impose. Réhydrater par voie veineuse, à l'aide d'une solution glucosée contenant des électrolytes. Le volume à perfuser dans les premières 24 heures est calculé en additionnant les besoins hydriques quotidiens (100 à 120 ml/kg/j, voir tableau 110, p. 427) et le volume perdu (évalué par la perte de poids) : un tiers à passer en 2 heures, un tiers les 6 heures suivantes, le troisième tiers dans les 24 heures. Ne pas perfuser de sel de potassium tant que la diurèse n'est pas rétablie. La quantité de sodium à perfuser est calculée en faisant la somme des besoins quotidiens (1 mmol/kg/24 heures) et des pertes (estimées à 60 mmol/l de diarrhée, 120 mmol/l de vomissements, 20 mmol/l en cas de coup de chaleur). Au-delà des 24 premières heures, poursuivre selon les besoins quotidiens en privilégiant le retour à la voie orale dès que possible.

INFECTION URINAIRE CHEZ L'ENFANT

Fréquente chez l'enfant ; touche 3 à 5 % des filles et 1 à 2 % des garçons.

Diagnostic

Évoqué devant un ou plusieurs des signes suivants :

1. Une fièvre isolée sans signe de localisation évidente.
2. Des troubles digestifs (anorexie, insuffisance de prise de poids, vomissements, diarrhée).
3. Un tableau septicémique évoquant une pyélonéphrite.

Explorations

1. Examen cytot bactériologique des urines demandé au moindre doute :
 - a) leucocyturie $> 10^4$ /ml ; bactériurie $> 10^5$ /ml ;
 - b) germes les plus fréquents : *E. Coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, entérocoques ;
 - c) un antibiogramme est indispensable à l'adaptation de l'antibiothérapie ;
 - d) les souillures dues à une mauvaise qualité du prélèvement ou de sa conservation sont des causes d'erreur. Dans le doute, renouveler le prélèvement, éventuellement par ponction sus-pubienne.

2. Recherche d'une malformation urologique systématique chez le nourrisson dès la première infection urinaire, par échographie abdominale, éventuellement complétée par cystographie sus-pubienne (reflux vésico-urétéral, uropathie obstructive).

Traitement

Antibiotique par voie parentérale, mis en place au cours d'une brève hospitalisation.

BRONCHIOLITE DU NOURRISSON

Infection respiratoire épidémique, saisonnière et fréquente, due dans 60 à 90 % des cas au virus respiratoire syncytial (VRS) (voir Pneumopathies virales, p. 511). Elle affecte les petites bronches générant une obstruction des voies aériennes tandis que le spasme bronchique ne joue qu'un rôle mineur.

Diagnostic

1. Incubation de 4 à 5 jours.
2. Début par une rhinopharyngite peu fébrile, puis, en 24-48 heures, surviennent une toux, une polypnée (> 60 minutes) et des signes de lutte respiratoire avec tirage intercostal et/ou sous-costal.
3. Râles bronchiques à type de ronchi ou de sibilants (très évocateurs du diagnostic), crépitants ou sous-crépitanants notamment chez les enfants les plus jeunes.
4. Signes justifiant l'hospitalisation : difficultés alimentaires (biberon laborieux ou repoussé), vomissements provoqués par la toux, cyanose par accès ou continue, épuisement respiratoire, troubles de conscience.

Évolution

1. Dans la forme simple, guérison en 7 à 10 jours.
2. Dans les formes plus sévères, surtout chez les plus jeunes enfants, chercher un trouble de ventilation (signe de gravité) par la radiographie de thorax. Une infection bactérienne concomitante peut être présente d'emblée ou secondairement. Les facteurs de risque d'infection grave sont un âge inférieur à 6 semaines, un antécédent de prématurité, la coexistence d'une maladie pulmonaire chronique ou de cardiopathie congénitale.

Traitement

1. Dans les formes bénignes, assurer une désobstruction rhino-pharyngée avec du sérum physiologique (en particulier avant la tétée) ; fractionner davantage les repas. Une kinésithérapie respiratoire à domicile aide à lever l'obstruction bronchique et permet d'assurer une surveillance paramédicale quotidienne.
2. Dans les formes plus sévères, l'hospitalisation permet de surveiller les constantes vitales (rythme cardiaque, rythme respiratoire, SaO_2), de réaliser une kinésithérapie respiratoire au moins biquotidienne, d'assurer une nutrition gastrique continue, voire une oxygénothérapie ou même une ventilation mécanique (5 % des malades hospitalisés). Les bronchodilatateurs n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication, mais restent largement utilisés. Une hyper-réactivité bronchique résiduelle est observée dans 50 % des cas, avec des épisodes bronchospastiques à répétition (« asthme du nourrisson »).

3. On dispose désormais d'anticorps antiprotéine de fusion du virus respiratoire syncytial (Synagis), réservés aux enfants à haut risque d'infection grave (anciens grands prématurés, atteints de cardiopathie ou pathologie chronique, déficits immunitaires...). Ils sont administrés mensuellement par voie intra-musculaire en période hivernale. Coût élevé.

CONVULSIONS DU NOURRISSON

Symptôme le plus souvent bénin, fréquent avant 5 ans (4 à 8 %), souvent associé à une fièvre (50 % des cas). Voir aussi Convulsions néonatales, p. 1435.

À distinguer de trémulations, de myoclonies d'endormissement, d'un malaise douloureux (reflux gastro-œsophagien), d'un spasme du sanglot, d'un malaise vagal.

I. CONVULSIONS FÉBRILES

1. Simples (syn : hyperpyrétiques). Les plus fréquentes, bénignes, dues à une augmentation brutale de la température quelle qu'en soit la cause. Surviennent surtout avant un an, chez un enfant de développement normal. Réalisent une crise tonico-clonique brève sans déficit post-critique. Pas d'examen complémentaire. Le seul traitement est celui de la fièvre (voir Nourrisson fébrile, p. 1452).

2. Au moindre doute sur une méningite, virale ou bactérienne ou une méningo-encéphalite herpétique : faire une ponction lombaire et un électroencéphalogramme.

3. Complicées : présence de signes de gravité évocateurs tels qu'un âge inférieur à 1 an, une crise prolongée (> 10 minutes), un déficit post-critique, des antécédents pathologiques (prématurité, anoxie périnatale), un examen neurologique anormal, un retard psychomoteur préexistant. Risque d'évolution vers un état de mal convulsif (parfois inaugural), une épilepsie, une régression psychomotrice. Nécessite des explorations étiologiques complémentaires et un traitement adapté.

II. CONVULSIONS SANS FIÈVRE

Plus rares. En fonction du contexte :

1. Traumatisme crânien, hématome sous-dural.

2. Intoxications : envisager systématiquement cette possibilité chez l'enfant capable de se déplacer.

3. Déshydratation aiguë.

4. Troubles métaboliques acquis (hypoglycémie, hypocalcémie) ou maladies métaboliques héréditaires (voir p. 1434).

III. SPASMES ÉPILEPTIQUES

Spasmes en flexion ou en extension, spécifiques du nourrisson, souvent associés à une hypsarythmie à l'électroencéphalogramme. Peuvent être idiopathiques ou associés à une anomalie cérébrale malformative ou acquise de mauvais pronostic (voir Syndrome de West, p. 1179).

DERMATITE ATOPIQUE DU NOURRISSON

Affection fréquente, touchant les enfants de moins de 5 ans (2 à 4 %) à début précoce, au cours du 2^e ou 3^e trimestre de vie. Témoinne d'un terrain allergique souvent familial (70 % des cas) et influencé par l'environnement (allergènes multiples).

Diagnostic

1. Placards érythémateux, parfois vésiculo-suitants, prurigineux, prédominant au niveau des zones convexes de la face du tronc et des membres, s'accompagnant d'une sécheresse cutanée.

2. Distinguer d'une dermite séborrhéique : érythème squameux non prurigineux localisé au visage et au cuir chevelu.

3. Alternance de poussées et de rémissions. Guérison spontanée (avant 4 ans dans 70 % des cas, avant la puberté dans 90 %).

4. Possibilité de survenue secondaire d'autres manifestations atopiques (asthme, rhinite allergique).

Complications

Surinfection bactérienne ou virale (herpès ou vaccine : syndrome de Kaposi).

Traitement

1. Correction de la sécheresse cutanée : traitement de fond par savon surgras, topiques cutanés.

2. Lutte contre l'inflammation, en poussée, par corticoïdes locaux ; lutte contre l'infection par bains et application d'antiseptiques.

DERMITES DU SIÈGE DU NOURRISSON

Motif primaire de 15 % des consultations. Isolement de *Candida albicans* dans 75 % des cas, d'un staphylocoque doré dans 50 %, plus rarement d'un germe à Gram négatif (pyocyanique, *Proteus*).

Diagnostic

Basé sur :

1. La topographie initiale des lésions :

a) dermites péri-orificielles (anales, vulvaire, méatique) s'étendant en Y au fond des plis (en avant, les deux creux inguinaux, en arrière le sillon inter-fessier). La dermite reflète le dysmicrobisme de l'orifice entouré qu'il faut explorer (vaginite, diarrhée, infection urinaire). La maladie de Leiner-Moussous peut commencer par un intertrigo du siège, mais on observe en même temps un intertrigo axillaire, rétro-auriculaire et une séborrhée du cuir chevelu ;

b) dermite des convexités, dont l'érythème en W est caractéristique. Il traduit le frottement des couches cellullosiques mouillées sur les convexités (face interne des cuisses, les grandes lèvres et le pubis) ;

c) dermite en culotte rouge : à partir d'un certain temps d'évolution, la dermite s'étend à l'ensemble de la surface couverte par la culotte imperméable.

2. L'aspect des lésions : érythème, vésicule (forme de Parrot), eczéma, pustule (microbienne ou *Candida*), papulo-pustule, bulleuse, staphylococcique, ulcéreuse (détergent, pyocyanique, papulo-érosive syphiloïde de Sevestre et Jacquet), érythémato-squameuse (Leiner-Moussous, dermatophyte, psoriasiforme, caustique), nodulaire (gale, granulome glutéal secondaire à l'application d'un corticoïde fluoré).

Traitement

1. Supprimer l'occlusion imperméable et les couches cellullosiques durant le temps du traitement ; revenir aux couches en coton nettoyées au savon de Marseille. Au mieux, laisser les fesses nues.

2. Le traitement est effectué 2 fois par jour et répété à chaque change :

a) savonnage avec un savon antiseptique, puis rinçage 10 minutes dans un bain de permanganate de potassium au 1/10 000 ;

b) application ensuite d'un antiseptique à action anti-candidosique (voir tableau 15, p. 54).

À partir du 15^e jour, les fesses sont épidermisées. Il faut encore attendre 15 jours avant de reprendre l'habillement antérieur.

3. Sur des lésions débutantes, les pâtes à l'oxyde de zinc (pâte Saugella) et les antienzymes (Eryplast crème) sont efficaces.

4. La prévention est obtenue par les changes jetables très absorbants, l'utilisation de produits de toilette non irritants (savon surgras, Cétaphil) et de pâtes protectrices (Mitosyl, pâte Saugella). Ces soins doivent être effectués plusieurs fois dans la journée dès que l'enfant est souillé.

Voir Traitements locaux en dermatologie, p. 342.

MALAISE GRAVE

Survenue brutale et inopinée d'un accident donnant l'impression d'une « mort imminente » (*near-miss* pour les Anglo-Saxons) suivi d'une récupération spontanée ou après stimulation par les parents.

Principales causes :

1. Infections virales ou bactériennes, ORL et respiratoires surtout.
2. Intoxication par l'oxyde de carbone, ou médicamenteuse (erreur de posologie).
3. Traumatismes : savoir évoquer une maltraitance.
4. Reflux gastro-œsophagien (voir Vomissements du nourrisson, p. 1453).
5. Hypertonie vagale à rechercher par étude du réflexe oculo-cardiaque et enregistrement de Holter.
6. Trouble du rythme cardiaque, en particulier syndrome de QT long dépistable par l'électrocardiogramme.
7. Anomalie des voies aéro-digestives supérieures : stridor témoignant d'une laryngomalacie ou d'un arc vasculaire anormal, fausses routes ou infections respiratoires à répétition invitant à rechercher une fistule trachéo-œsophagienne.
8. Maladies métaboliques : hypoglycémie évoquant un hyperinsulinisme, hypocalcémie, maladies métaboliques héréditaires plus rarement.

Diagnostic

1. Interrogatoire des parents : changement de coloration (pâleur, cyanose), hypotonie majeure avec fixité du regard ou révulsion oculaire, perte de connaissance brève ou crise convulsive.

2. Examen médical : souvent normal au décours, parfois persistance d'une hypotonie.

Conduite à tenir

1. Hospitalisation pour surveillance et explorations à visée étiologique.

2. Cas particulier des jumeaux : le jumeau n'ayant présenté aucun trouble doit être cependant considéré comme à risque d'accident identique et faire l'objet des mêmes précautions et explorations que son jumeau.

MORT SUBITE DU NOURRISSON

Décès brutal et imprévu, pendant le sommeil, d'un nourrisson en apparence bien portant. Fréquence actuelle : 0,5 ‰. Risque maximal entre 2 et 4 mois, 90 % avant 6 mois. Sporadique (pas de risque accru dans la fratrie, en dehors de facteurs favorisants. Prédominance masculine (1,5 cas/1 cas féminin). Recrudescence

hivernale. Mécanismes et facteurs favorisants nombreux et souvent associés : position ventrale et literie inadaptée, reflux gastro-œsophagien, hyperthermie, infection ORL et/ou respiratoire, virale ou bactérienne, antécédent de grande prématurité ou de retard de croissance intra-utérin sévère, séquelles d'affection respiratoire néonatale, contexte socio-économique défavorisé, tabagisme familial.

Signes d'alarme

Retrouvés rétrospectivement dans un tiers des cas, ils doivent attirer l'attention, surtout s'ils surviennent dans un contexte « à risque » (voir facteurs favorisants ci-dessus) :

1. Altération de l'état général dans le cadre d'une affection initialement « banale » souvent fébrile (infection rhino-pharyngée, bronchique, gastro-entérite) : refus d'alimentation, altération de la vigilance, changement de comportement (sommolence, agitation, cri anormal), troubles hémodynamiques (pâleur, cyanose, sueurs, tachycardie) ou respiratoires.

2. Reflux gastro-œsophagien mal toléré.

3. Malaise(s) inexpliqué(s) : voir Malaise grave.

Conduite à tenir

Au décours des tentatives de réanimation éventuelles infructueuses, après constatation du décès :

1. Transfert du corps de préférence dans un centre de référence spécialisé (ou à défaut un service de pédiatrie hospitalier) qui pourra effectuer toutes les explorations à visée étiologique et la prise en charge des parents.

2. Transport du corps soit par un SMUR avec déclaration de décès à l'arrivée, soit par véhicule agréé avec autorisation des services de police, si déclaration de décès déjà faite.

3. Prise en charge psychologique prolongée de la famille.

4. Cas particulier de jumeaux : l'autre jumeau doit être considéré transitoirement comme à risque d'un accident identique et par conséquent être brièvement hospitalisé pour surveillance et éventuellement exploration.

Oto-rhino-laryngologie

par P. Tran Ba Huy

ÉPISTAXIS

Saignement d'origine nasale, une épistaxis peut être symptomatique ou essentielle. Elle représente une urgence extrêmement fréquente, imposant la recherche d'une cause et pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Diagnostic

1. Hémorragie plus ou moins abondante s'extériorisant à la narine et/ou dans le rhinopharynx.

2. Après nettoyage prudent de la fosse nasale hémorragique et examen si possible endoscopique, rechercher une cause locale :

a) une rupture de la « tache vasculaire » (confluent artériolaire situé à la partie antéro-inférieure de la cloison nasale) ;

b) une infection naso-sinusienne (cause fréquente chez l'enfant) ;

c) un traumatisme de la face ou toute intervention rhinologique. En cas de traumatisme crânien, surveiller un éclaircissement éventuel de l'écoulement, suggérant une possible fuite de liquide céphalo-rachidien. En cas d'hémorragie cataclysmique, une lésion de la carotide interne doit être évoquée, qui appelle des mesures thérapeutiques d'extrême urgence (artériographie avec embolisation voire abord chirurgical) ;

d) des tumeurs bénignes ou malignes des fosses nasales, des sinus, ou du cavum. Elles imposent un examen soigneux sous endoscope, complété par un bilan tomodensitométrique, et, au moindre doute, par une biopsie (sauf en cas de suspicion de fibrome nasopharyngien, voir ci-dessous) ;

e) une maladie de Rendu-Osler ou télangiectasie héréditaire, caractérisée par des épistaxis répétées, survenant à partir de la puberté, sur un terrain génétique particulier, sans trouble de l'hémostase (voir p. 1023).

3. Une hypertension artérielle, un trouble de l'hémostase, un traitement anticoagulant ou anti-agrégant..., peuvent n'être que le facteur déclenchant du saignement d'une cause locale : elles ne dispensent donc pas d'un examen rhinologique.

Traitement

Il consiste en des gestes simples, gradués, mais rigoureux :

1. Si l'hémorragie est abondante, prise de la pression artérielle, groupe sanguin, étude de l'hémostase, surveillance générale.

2. Localement, simple compression digitale, cautérisation ou tamponnement antérieur ou postérieur, éventuellement artériographie avec embolisation ou ligature chirurgicale des artères sphéno-palatines et/ou ethmoïdales.

FIBROME NASO-PHARYNGIEN

Syn : angiome saignant de la puberté masculine. Tumeur bénigne, rare, née de la région choanale, touchant l'adolescent de sexe masculin, caractérisée par sa tendance au saignement et à éroder les structures de voisinage et par son potentiel récidivant en cas d'exérèse incomplète.

Diagnostic

1. Obstruction nasale unilatérale progressive et épistaxis récidivantes chez un jeune garçon.
2. Parfois déformations faciales, exophtalmie, rhinolalie.
3. Constataction à la rhinoscopie antérieure et postérieure d'une masse gris rosé, uni- ou polylobée, parcourue de vaisseaux, saignant au contact et comblant plus ou moins le cavum.

Explorations

1. Ne jamais pratiquer de biopsie : risque hémorragique majeur.
2. Préciser la nature hypervascularisée et l'extension tumorale aux structures de voisinage par un examen tomodensitométrique et par IRM.
3. Angiographie pré-opératoire confirmant la nature vasculaire de la tumeur qui s'opacifie de façon très dense au temps artériel précoce, revêt un aspect angiomateux au temps capillaire, puis se draine rapidement. Elle précise les pédicules nourriciers dont elle permet l'embolisation.

Traitement

L'exérèse chirurgicale précédée d'une embolisation représente la seule option thérapeutique possible. Elle est réalisée par voie transfaciale ou par voie endoscopique.

DYSOSMIE

Altération de la perception olfactive. Distinguer : a) les troubles quantitatifs de l'odorat (anosmies, hyposmies, hyperosmies) ; b) la perception d'odeurs nauséabondes provenant du patient lui-même (cacosmies) ; c) les perceptions erronées en présence d'un stimulus olfactif (parosmie) ; d) les hallucinations olfactives (phantosmie). Leur prise en charge est animée par le triple souci de déceler une cause rhinosinusienne accessible à un traitement, d'en connaître la valeur d'alarme d'une pathologie neuropsychiatrique ou générale grave, et de ne pas en sous-estimer les implications médico-légales potentielles.

Diagnostic

Basé sur l'interrogatoire et l'examen clinique et rhinologique ainsi que sur l'olfactométrie subjective ou objective. Il permet d'opposer les dysosmies naso-sinusiennes et les dysosmies neurosensorielles.

Principales causes

1. Rhinite aiguë post-virale : l'une des principales causes de dysosmie. Secondaire à une atteinte du neuroépithélium, elle entraîne plus une hyposomie qu'une anosmie. Les parosmies sont fréquentes. Aucun traitement n'est réellement efficace. Une récupération spontanée est possible dans près de 50 % des cas.
2. Rhinopathies chroniques dominées par la polypose naso-sinusienne (voir ci-dessous). L'allergie naso-sinusienne entraîne rarement une dysosmie. Les rhinites chroniques, spécifiques ou non, peuvent entraîner une hyposmie, davantage par atteinte de la qualité du mucus que par l'obstruction nasale.

3. Fentes olfactives étroites ou absentes, causes rares, à rechercher par scanner. À noter que la déviation septale n'est pratiquement jamais en cause.

4. Sinusite d'origine dentaire, caractérisée par une cacosmie.

5. Dysosmies post-chirurgicales. Une rhinoplastie et une chirurgie endonasale peuvent altérer la transmission olfactive ou léser directement le neuroépithélium.

6. Traumatismes crâniens. Ils provoquent une dysosmie souvent définitive soit par lésion endonasale, soit par cisaillement des fibres olfactives dans la lame criblée, soit par lésion encéphalique. Lors du traumatisme initial, la dysosmie passe souvent au second plan derrière les autres lésions, mais doit être suspectée en cas de rhinorrhée cérébro-spinale qui suggère une brèche de la lame criblée. À distance de l'accident, elle pose le problème de causalité et nécessite un bilan fonctionnel si possible objectif et radiologique par scanner ou IRM. Dans tous les cas, les incidences médico-légales ne doivent jamais être négligées.

7. Esthésioneuroblastome ou méningiome olfactif.

8. Affections neurologiques. La maladie d'Alzheimer se révèle parfois par une dysosmie. La maladie de Parkinson et les crises d'épilepsie de Jackson sont parfois en cause.

9. Syndrome de Kallmann-De Morsier (voir pp. 937 et 1355) : hypogonadisme hypogonadotrope et dysosmie.

RHUME DES FOINS

Syn : coryza spasmodique saisonnier. Dû à un état de sensibilisation allergique aux pollens des graminées ou d'arbres divers ; il existe aussi le coryza spasmodique apériodique (ou perannuel). Dû généralement aux acariens ou animaux domestiques.

Diagnostic

Crises d'éternuements spasmodiques avec larmolement, survenant au printemps, s'accompagnant d'hydrorrhée nasale profuse, d'obstruction nasale et d'irritation conjonctivale avec larmolement.

Explorations

Tests cutanés et biologiques spécifiques (ces derniers si nécessaire) aux extraits de pollen des graminées ou d'arbres divers, ou plus rarement de spores de moisissures.

Traitement

1. De la crise : antihistaminiques de synthèse, corticoïdes locaux ou en collyres en cas de conjonctivite. Éviter les vasoconstricteurs. En cas de résistance ou de crise d'asthme, corticoïdes per os et bronchodilatateurs.

2. Préventif : immunothérapie spécifique de préférence par voie sublinguale.

POLYPOSE NASO-SINUSIENNE

Maladie inflammatoire chronique de la muqueuse nasale, caractérisée par la présence uni- ou plus souvent bilatérale dans les fosses nasales et dans les cavités sinusiennes de polypes inflammatoires, dont l'insertion siège le plus souvent au méat moyen.

Diagnostic

1. Obstruction nasale souvent bilatérale et hyposmie ou anosmie.

2. Syndrome de Widal-Abrami-Lermoyez associant polypose nasosinusienne, asthme intrinsèque et intolérance à l'aspirine ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

3. Céphalées, fièvre et/ou mouchage purulent en cas de surinfection.

4. Formations translucides, blanc rosé, en grappes de raisin, souvent bilatérales à la rhinoscopie antérieure et postérieure.

Explorations

1. L'examen tomodensitométrique précise l'extension sinusienne.

2. Les épreuves fonctionnelles respiratoires mettent en évidence un asthme associé.

Traitement

Il repose sur la corticothérapie par voie générale ou locale. En cas d'échec, la chirurgie fonctionnelle endonasale complétée par une corticothérapie locale semble efficace.

SINUSITES AIGÜES

Elles compliquent en règle générale une rhino-pharyngite virale. L'altération de la clairance muco-ciliaire et les lésions muqueuses secondaires à l'infection virale favorisent la surinfection bactérienne.

Diagnostic

1. Au décours d'un coryza, survenue d'une obstruction nasale, d'un écoulement muco-purulent situé le plus souvent au méat moyen et surtout d'une douleur continue, pulsatile, dont le siège et les caractéristiques dépendent du sinus intéressé.

a) Sinusite maxillaire : douleur vespérale et nocturne sous-orbitaire, majorée par la pression de la joue avec irradiation dentaire.

b) Sinusite frontale : douleur sus-orbitaire maximale en fin de matinée et d'après-midi, avec larmolement et photophobie.

c) Sinusite sphénoïdale est rare, mais sa gravité est liée à la proximité du nerf optique et de la base du crâne. Mouchage postérieur ; surtout céphalées tenaces, profondes, rebelles justifiant un examen tomodensitométrique puis souvent un geste chirurgical de drainage.

2. Les sinusites d'origine dentaire sont fréquentes, unilatérales, en règle générale peu douloureuses, avec écoulement purulent volontiers fétide.

Traitement

1. Décongestionner le méat moyen pour favoriser le drainage par aérosols ou pulvérisations de vasoconstricteurs (éphédrine).

2. Traiter la surinfection et la douleur par antibiothérapie, anti-inflammatoires et antalgiques.

3. Déceler la survenue d'une complication, type cellulite orbitaire ou thrombo-phlébite du sinus caverneux. La ponction maxillaire ne se justifie que dans les formes hyperalgiques bloquées.

4. Traiter la dent responsable d'une sinusite dentaire.

SINUSITES CHRONIQUES

Inflammation chronique des cavités sinusiennes. L'infection bactérienne est dominée par *Haemophilus influenzae*, mais la responsabilité des anaérobies paraît certaine et croissante. Plus encore que dans les formes aiguës, les per-

turbations du mouvement muco-ciliaire ou une affection dite de contact jouent un rôle essentiel dans la rétention bactérienne et le passage à la chronicité.

Diagnostic

1. Écoulement purulent uni- ou bilatéral, antérieur ou postérieur, mais sans douleur dont l'origine, recherchée par rhinoscopie antérieure et postérieure, permet de suspecter le sinus en cause.

2. L'examen tomodensitométrique est devenu aujourd'hui l'examen clé.

Traitement

1. Médical, avec antibiothérapie éventuellement guidée par un prélèvement, soins locaux soigneux et répétés.

2. Les anomalies du drainage mentionnées plus haut conduisent de plus en plus à la pratique de gestes microchirurgicaux, sous optiques, orientés vers le complexe méatal moyen.

ANGINE

Infection des amygdales palatines d'origine virale ou bactérienne. Risque de complications locales (phlegmon péri-amygdalien et abcès rétro- et latéro-pharyngés) ou systémiques (rénales, cardiaques, neurologiques) en cas d'infection par streptocoque bêta-hémolytique du groupe A.

Diagnostic

1. Douleur pharyngée avec gêne à la déglutition, parfois otalgie et syndrome infectieux plus ou moins marqué.

2. L'aspect des amygdales permet de distinguer :

a) les *angines érythémateuses* ou *érythémato-pultacées*, de très loin les plus fréquentes, d'origine soit bactérienne et alors dominées par le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A, soit, et beaucoup plus souvent, virale d'évolution toujours favorable ;

b) les *angines ulcéreuses* qui ne représentent que 5 % des angines et sont le plus souvent unilatérales. L'angine de Vincent par fuso-spirilles et le chancre syphilitique en sont les formes classiques. En cas d'ulcération chez un patient alcool-tabagique, une biopsie doit être systématiquement réalisée pour éliminer un cancer ;

c) les *angines pseudo-membraneuses*, qui doivent toujours faire craindre une origine diphtérique (p. 764). Elles sont plus souvent liées à une mononucléose infectieuse (voir p. 780).

Traitement

Aucun critère clinique ne permettant d'affirmer l'origine streptococcique, le traitement repose habituellement sur un traitement antalgique puis, en fonction des résultats des tests à détection rapide, par une antibiothérapie sélective.

RHINOPHARYNGITES AIGÜES

Principalement virales.

Diagnostic

1. Chez l'enfant : fièvre à 38 °C, rhinorrhée mucopurulente antérieure et postérieure, nez bouché et tympons rosés. La résolution spontanée est la règle en 4-5 jours.

2. Chez l'adulte : la rhinopharyngite est volontiers algique, avec obstruction nasale et rhinorrhée purulente, et se complique volontiers d'une laryngo-bronchite.

Traitement

1. Chez l'enfant, l'origine virale étant la plus probable, l'antibiothérapie ne se justifie que si la fièvre persiste et si des complications (otite, trachéo-bronchite, ou ethmoïdite) menacent. La désinfection rhinopharyngée, par aspiration, lavage ou mouchage, suffit habituellement. En cas de pérennisation des épisodes, un changement d'environnement peut être conseillé. L'efficacité des vaccinothérapies passives ou par immunostimulation et celle des cures thermales est discutée. Quant à l'adénoïdectomie, elle semble surtout efficace sur le phénomène obstructif rhinopharyngé, son influence sur la maladie infectieuse restant discutée.

2. Chez l'adulte : le traitement est symptomatique, l'antibiothérapie relevant des mêmes indications que celles définies pour l'enfant.

ABCÈS RÉTRO-PHARYNGÉ

Fréquent chez le nourrisson.

Diagnostic

1. Dysphagie douloureuse, puis gêne respiratoire dans un contexte infectieux souvent sévère.

2. Tuméfaction inflammatoire, rouge, symétrique, qui soulève la paroi postérieure du pharynx.

3. Le scanner est souvent utile pour préciser le siège exact de la collection.

Traitement

Ponction directe à l'aiguille, Surveillance clinique et tomодensitométrie. Rarement incision sous contrôle soigneux des voies respiratoires afin d'éviter une inhalation.

PHLEGMON DE L'AMYGDALE

Abcès des espaces cellulaires péri-amygdaliens compliquant certaines angines sévères.

Diagnostic

1. Dysphagie majeure, douleur unilatérale avec otalgie, trismus, nasonnement, syndrome infectieux sévère.

2. Asymétrie du voile avec voussure d'une loge amygdalienne et œdème de la luette.

Traitement

1. Dans les formes vus tôt, antalgiques et antibiothérapie à fortes doses si le phlegmon n'est pas collecté.

2. Plus tard, drainage par ponction au trocart ou incision à la pince ou au bistouri protégé pour évacuer le pus dont on demandera une analyse bactériologique et un antibiogramme. Les antibiotiques seront poursuivis avec des soins locaux.

3. Ultérieurement l'amygdalectomie est recommandée.

LARYNGITES AIGÜES DE L'ENFANT

Inflammation aiguë de la muqueuse du larynx compliquée de dyspnée laryngée, en raison de l'étranglement de la filière laryngée, qui peut mettre en jeu le pronostic vital.

Diagnostic

1. Début habituellement brutal, nocturne chez un enfant grognon et enrhumé depuis quelques jours.

2. Distinguer :

a) la laryngite sous-glottique, la plus fréquente, d'origine principalement virale. Elle se caractérise par une bradypnée inspiratoire avec tirage et cornage, la voix est normale, la toux rauque. Elle est facile à distinguer de la dyspnée par corps étranger inhalé. Une surveillance très rapprochée s'impose ;

b) l'épiglottite d'origine bactérienne (*Haemophilus influenzae* B) qui représente un abcès de l'épiglotte avec fièvre, dysphagie, sialorrhée, voix étouffée, et dyspnée parfois sévère, majorée par la position allongée que l'enfant refuse ;

c) la laryngite striduleuse, caractérisée par des crises paroxystiques de suffocation par spasme sur laryngite congestive avec voix et toux rauques.

Traitement

Hospitaliser dans tous les cas.

1. Formes sous-glottiques : corticothérapie et éventuellement intubation en cas d'aggravation.

2. Épiglottite : antibiotiques, surveillance et intubation (difficile) ou trachéotomie en cas de besoin. Prévention : vaccin anti-*Haemophilus* B.

LARYNGITE AIGÜE DE L'ADULTE

Syn : laryngite catarrhale aiguë.

Diagnostic

1. Enrouement apparu en quelques heures au cours d'un épisode grippal.

2. Douleur pharyngée (sensation de brûlure), toux sèche, parfois fièvre modérée (38 °C).

3. Cordes vocales rouges, oedématisées mais mobiles à l'examen laryngoscopique indirect réalisé grâce au miroir laryngé.

4. Surinfections secondaires fréquentes se traduisant par la persistance de l'enrouement au-delà de 3 ou 4 jours, et l'apparition d'une expectoration grasse et purulente.

Traitement

Repos vocal, corticothérapie générale. Une antibiothérapie n'est indiquée qu'en cas d'origine bactérienne avérée. Les inhalations et aérosols sont classiques, mais leur efficacité n'est pas démontrée.

LARYNGITES CHRONIQUES

Inflammation chronique de la muqueuse laryngée, favorisée par certains facteurs toxiques au premier plan desquels le tabac ; évolution dominée par le risque de cancer.

Diagnostic

1. Dysphonie avec fléchissement vocal et fatigabilité anormale, souvent associée à un hémmeage (« chat dans la gorge ») imposant raclement et toux pour s'éclaircir la voix.

2. Laryngoscopie indirecte au miroir ou au laryngoscope rigide (absolument systématique devant toute dysphonie durant plus de 3 semaines) permettant de distinguer :

a) la laryngite catarrhale avec cordes vocales rosées, discrètement œdématisées, d'évolution favorable sous traitement ;

b) la laryngite hypertrophique pseudo-myxomateuse, favorisée par le malmenage vocal et l'abus de tabac, responsable d'une voix grave, cavernueuse, « masculine ». Les cordes vocales sont translucides, gonflées d'œdème, ballottantes à l'effort vocal. Elle relève d'un traitement microchirurgical sous laryngoscopie directe ;

c) la laryngite hypertrophique rouge, avec ses cordes vocales rouges, irrégulières, boudinées. Elle mérite d'être contrôlée par laryngoscopie directe en raison du risque de cancer associé ;

d) la laryngopathie blanche par kératinisation de la muqueuse. Elle réalise un aspect blanchâtre, en îlot ou diffus, plane ou exubérante, intéressant une ou les deux cordes vocales. Elle impose une laryngoscopie directe en raison du risque de dégénérescence.

Traitement

1. Suppression des facteurs irritants (tabac, alcool, fumée, poussières, vapeurs) et infectieux et correction du malmenage vocal.

2. En cas de lésions blanches, un contrôle laryngoscopique direct est indispensable avec épluchage des lésions sous microscope et examen histologique.

CANCERS DES VOIES AÉRO-DIGESTIVES SUPÉRIEURES

Développés aux dépens de la muqueuse des voies aéro-digestives supérieures, ces cancers sont encore parmi les plus fréquents en France. Leurs caractéristiques essentielles concernent :

a) leur situation sur des structures anatomiques et physiologiques importantes dans les fonctions de relation et très lymphophiles ;

b) leur histopathologie : dans la grande majorité des cas (> 90 %), il s'agit de carcinome épidermoïde. Le cancer du rhinopharynx a un type histologique particulier dénommé « UCNT » (*undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type*) ;

c) leurs facteurs étiopathogéniques marqués par la prédominance masculine et par le rôle du tabagisme, de l'alcoolisme chroniques, et de la mauvaise hygiène bucco-dentaire. Le cancer de l'ethmoïde se singularise par le rôle de l'inhalation prolongée de vapeurs et de poussières toxiques dans certaines professions exposées comme les travailleurs du bois provoquant un adénocarcinome (maladie professionnelle : voir tableaux n° 47 du régime général et n° 36 du régime agricole et voir aussi p. 1540). Le virus HPV (*Human papilloma virus*) est un facteur de risque pour les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx ;

d) leur histoire naturelle marquée par la fréquence d'une évolution locale et loco-régionale (les métastases restant relativement rares), et par la fréquence des cancers multiples.

Traitement

Il comprend trois grandes modalités : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie. La stratégie thérapeutique doit être raisonnée pour l'obtention

du meilleur contrôle local de la maladie avec le souci de préservation d'organe. Si le concept de préservation d'organe n'est pas possible, alors reconstruction et/ou réhabilitation de la fonction s'imposent.

CANCER DE L'HYPOPHARYNX

Syn : cancer du sinus piriforme (85 % des cas, les autres siégeant sur la paroi postérieure ou sur la bouche œsophagienne). C'est un carcinome malpighien de pronostic médiocre : survie à 5 ans d'environ 40 % dans les cas où le traitement à visée curative a pu être mené à bien (environ 1 cas sur 2), et de 15 % dans les autres cas.

Diagnostic

1. Dysphagie unilatérale, odynophagie ou otalgie unilatérale.
2. Lésion exophytique, ulcérée ou leucoérythroplasique visible en laryngoscopie indirecte ou par nasofibroscopie.
3. L'endoscopie sous anesthésie générale permet le diagnostic histologique (carcinome épidermoïde) et la recherche d'une seconde localisation.

Traitement

Après étude de l'extension sur le site initial de la tumeur et les aires ganglionnaires et recherchant des métastases systémiques, il repose en règle générale sur la chirurgie partielle (résection laser transorale, hémipharyngolaryngectomie sus-cricoïdienne, pharyngolaryngectomie supraglottique), ou totale (pharyngolaryngectomie totale) complétée habituellement par irradiation.

CANCER DU LARYNX

Épithélioma malpighien très fréquent en France ; manifestement favorisé par le tabagisme. L'anatomie complexe du larynx explique sa symptomatologie et les modalités thérapeutiques, fonction du point de départ et de l'extension de la tumeur.

Diagnostic

1. Selon le siège, le premier signe, longtemps isolé, est une dysphonie (corde vocale), une gêne respiratoire (sous-glotte) ou une dysphagie (vestibule).
2. Une otalgie, une adénopathie cervicale sont plus tardives et traduisent l'extension de la tumeur.
3. En consultation la nasofibroscopie ou la laryngoscopie indirecte peuvent visualiser une tumeur exophytique, ulcérée ou leucoérythroplasique. Les mobilités de la corde vocale et de l'aryténoïde sont fondamentales à évaluer pour poser l'indication thérapeutique.
4. L'endoscopie sous anesthésie générale permet d'analyser très précisément l'extension tumorale locale, le diagnostic histologique (carcinome épidermoïde) et la recherche d'une seconde localisation.

Traitement

Le but est d'obtenir le contrôle local de la maladie avec idéalement préservation de l'organe et donc d'une voix la meilleure possible. En pratique, le traitement dépend souvent de la localisation tumorale.

1. Tumeurs du plan glottique ou supra-glottique : chirurgie et radiothérapie donnent des résultats équivalents en termes de contrôle de la

maladie, mais la radiothérapie offre un meilleur pronostic vocal. La chirurgie partielle par voie cervicale consiste en laryngectomie sus-cricoïdienne ou supraglottique, etc. Ces interventions préservent les trois fonctions laryngées : a) la respiration ; b) la déglutition sans fausses routes qui peut nécessiter une rééducation de quelques semaines ; et c) la voix qui nécessite également une rééducation. Dans certains cas de cancers glottiques ou supraglottiques, la chirurgie laser par voie transorale peut être indiquée sans trachéotomie et sans pose de sonde de gastrostomie.

2. Cancers étendus à deux ou trois étages : la laryngectomie totale reste souvent la seule solution. L'amputation du larynx entraîne une modification des fonctions laryngées : la respiration est assurée par l'abouchement à la peau de la trachée cervicale (trachéostomie définitive). La déglutition redevient normale en une quinzaine de jours (sonde digestive transitoire). La voix peut être partiellement restaurée par apprentissage d'une voix œsophagienne, par prothèse externe ou par mise en place d'une prothèse phonatoire entre trachée et œsophage. La qualité de la récupération est très variable.

3. Un protocole dit de préservation d'organe, associant chimio- et radiothérapie selon des modalités variables, vise à éviter les séquelles de la laryngectomie totale (perte de la voix normale et trachéostome définitif).

CANCER DU RHINOPHARYNX

Syn : cancer du cavum, cancer du nasopharynx, lymphoépithéliome de Regault-Schincke. Incidence élevée chez des sujets jeunes dans les pays du Maghreb, du Moyen-Orient et en Asie du Sud-Est. Facteurs augmentant le risque : antigènes HLA-2 et HLA-B Sin-2, consommation de salaisons et de poissons fumés (nitrosamines). Le virus d'Epstein-Barr joue un rôle dont témoigne l'intégration constante d'ADN viral au sein des cellules tumorales. Extension lymphophile et métastatique très précoce.

Diagnostic

1. Révélé par :

- a) des signes rhino-otologiques unilatéraux : épistaxis récidivante, rhinorrhée purulente, obstruction nasale, voix nasonnée, otite séromuqueuse, catarrhe tubaire ;
- b) la présence fréquente et précoce d'adénopathies cervicales hautes ;
- c) une atteinte des paires crâniennes (trijumeau, oculomotricité).

2. Confirmé par l'examen du cavum au nasofibroscope : tumeur bourgeonnante parfois ulcérée. Le type histologique « UCNT » pour *undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type* est caractéristique.

Explorations

- 1. Les anticorps anti-EBV (voir p. 1577) peuvent, en région d'endémie, servir de test diagnostique précoce.
- 2. L'IRM précise l'extension locorégionale ganglionnaire, intracrânienne.
- 3. Examen otologique (surdité de transmission), stomatologique (mise en état buccal avant radiothérapie).

Traitement

La radiothérapie du cavum et des aires ganglionnaires est généralement efficace. L'association à une chimiothérapie préalable diminue le risque de rechute.

LYMPHOMES ORO-PHARYNGÉS

Les lymphomes de la tête et du cou se développent au sein des aires ganglionnaires, des loges amygdaliennes et du cavum. Les sinus de la face peuvent également en être le siège. Le diagnostic est histologique (voir Lymphomes malins non hodgkiniens, p. 719).

LÉSIONS BÉNIGNES DU LARYNX

Lésions très variables de causes diverses : malmenage ou forçage vocal chez des professionnels de la voix, consommation abusive de tabac, reflux extra-œsophagien.

Diagnostic

1. En fonction du siège de la lésion, dysphonie d'installation et d'aggravation progressives, parfois dyspnée ou gêne à la déglutition.

2. La nasofibroskopie ou la laryngoscopie indirecte peuvent distinguer :

a) le *polype*, sessile ou pédiculé, fréquemment situé au tiers antérieur d'une corde vocale, plus rarement à la commissure antérieure. Il résulte d'un malmenage vocal ;

b) les *nodules* ou *kystes vocaux*, dus en général à un malmenage vocal. Ils se voient chez les professionnels de la voix : aux deux tiers antérieurs du bord libre de la corde vocale, siège d'une saillie bilatérale et symétrique (*kissing nodules*) ;

c) le *pseudo-myxome* avec œdème bilatéral des cordes vocales (œdème de Reincke) ;

d) les *papillomes du larynx* : chez l'enfant et parfois chez l'adulte, c'est la papillomatose de type infantile sous forme de végétations exophytiques pouvant toucher le plan glottique comme l'ensemble du larynx. L'enfant peut être atteint dès son jeune âge par une atteinte floride. Elle est due à une atteinte virale par les virus HPV (human papillomavirus). Le papillome de l'adulte est souvent isolé, hyperkératosique et susceptible de dégénérescence.

Traitement

La modification du comportement vocal, le sevrage tabagique, le traitement anti-reflux et la chirurgie sont les points essentiels.

1. Polype : exérèse en laryngoscopie en suspension, soit instrumentale, soit au laser CO₂.

2. Nodule : rééducation phoniatrice attentive et prolongée ; en cas d'échec, exérèse sous laryngoscopie en suspension soit instrumentale, soit au laser CO₂ avec d'excellents résultats.

3. Papillomatose : soit immunothérapie par prélèvement du papillome suivi de laser dans les formes exubérantes, soit laser CO₂ seul dans les formes peu évolutives en sachant le répéter pour conserver la voix. Les infiltrations d'antiviraux dans les lésions semblent efficaces. La surveillance doit être régulière et prolongée.

4. Papillome corné : exérèse microchirurgicale, car risque de dégénérescence maligne non négligeable.

PARALYSIE RÉCURRENTIELLE UNILATÉRALE

Diagnostic

1. La dysphonie en est le symptôme essentiel. La corde vocale paralysée est soit en abduction (la dysphonie confine à l'aphonie), soit en position intermédiaire ou paramédiane (la dysphonie est plus modérée).

2. Dans les paralysies récurrentielles droites, la cause est pratiquement toujours cervicale : cancer ou chirurgie du corps thyroïde, cancer de l'apex pulmonaire, adénopathie maligne sus-claviculaire, cancer de la bouche œsophagienne, plus rarement tumeur du pneumogastrique ou compression extrinsèque par des adénopathies.

3. Dans les paralysies récurrentielles gauches, la cause peut être également thoracique : anévrisme de la crosse de l'aorte, adénopathie latérotrachéale gauche, chirurgie cardiaque, cancer pulmonaire, cancer de l'œsophage.

4. Dans 10 à 20 % des cas, la cause de la paralysie récurrentielle demeure inconnue : on parle d'atteinte virale.

Traitement

Toujours commencer par la rééducation vocale qui, en favorisant la compensation controlatérale, donne souvent d'excellents résultats. En cas d'échec, une médialisation de la corde vocale peut être tentée par voie externe ou endoscopique (injection intracordale de matériau inerte ou de graisse).

PARALYSIE RÉCURRENTIELLE BILATÉRALE

Syndrome rare, mais grave. D'origine surtout iatrogène, notamment après chirurgie thyroïdienne, ou plus rarement neuropathique.

Diagnostic

1. Orienté par le contexte aigu d'une chirurgie cervicale ou chronique d'une maladie neurologique périphérique ou bulbaire (syndrome de Gerhardt, poliomyélite, syringomyélie).

2. Dysphonie sévère, voire aphonie avec dyspnée paradoxale liée à une fuite d'air transglottique en cas de paralysie en abduction.

3. Dyspnée inspiratoire plus ou moins sévère mais avec voix conservée en cas de paralysie en adduction ou paramédiane (paralysie des dilateurs).

Traitement

Difficile.

1. À la phase aiguë, gérer l'urgence d'une détresse respiratoire lorsque la paralysie est en adduction, cas le plus fréquent, par une intubation voire une trachéotomie.

2. À distance, choisir entre de nombreux procédés chirurgicaux, aucun ne permettant de restituer la fonctionnalité laryngée dans son ensemble : pour les paralysies en fermeture, aryténoïdopexie, aryténoïdectomie ou cordotomie postérieure au laser sous laryngoscopie en suspension. Elles visent à obtenir un équilibre entre la phonation et la respiration (mais le patient regagne en respiration ce qu'il perd en phonation).

VERTIGES VESTIBULAIRES

Illusion de mouvement par atteinte du système vestibulaire (l'un des trois capteurs de mouvement avec la vision et la proprioception). Distinguer le vertige vrai des faux vertiges : tendance syncopale qui s'accompagne souvent d'une perte de connaissance, vertige d'altitude, agoraphobie, trouble du rythme cardiaque, trouble digestif hépato-vésiculaire où les symptômes neurovégétatifs sont dominants.

Diagnostic

1. Caractères de la sensation vertigineuse : sensation erronée de déplacement des objets par rapport au sujet, ou plus rarement du sujet par rapport aux objets. Cette sensation – subjective – peut se faire dans les différents plans de l'espace, mais est en général essentiellement rotatoire.

2. Survenue habituelle par crises.

3. Troubles neurovégétatifs d'accompagnement : pâleur, nausées, vomissements.

4. Signes cochléaires éventuellement associés : bourdonnements et surdité (permettant de localiser le côté responsable).

5. Constatation lors de la crise d'un nystagmus horizonto-rotatoire. Les autres signes vestibulaires spontanés sont moins nets et plus difficiles à objectiver : déviation segmentaire soit des index, soit des membres inférieurs (signe de Romberg, marche en étoile) permettant – théoriquement – de distinguer un syndrome vestibulaire harmonieux classiquement périphérique (tous les signes vont dans le sens de la secousse lente du nystagmus) ou dysharmonieux (classiquement central).

Explorations

1. Dans tous les cas, examen vestibulaire calorique et/ou rotatoire sous vidéo-nystagmographie, potentiels évoqués otolithiques et audiogramme tonal.

2. D'autres examens peuvent être utiles secondairement : posturographie, voire au moindre doute scanner et IRM.

VERTIGE PAROXYSTIQUE POSITIONNEL BÉNIN

L'un des plus fréquents des vertiges. Résulte d'une anomalie fonctionnelle du canal semi-circulaire postérieur soit par dépôt de débris otolithiques sur la cupule (cupulolithiase) ou dans la lumière du canal (canalolithiase), soit par atteinte virale partielle du nerf vestibulaire.

Diagnostic

1. Survenue d'un vertige bref d'environ 30 secondes, rotatoire, très intense, déclenché par la prise d'une position particulière de la tête, toujours la même et que le patient identifie bien.

2. La sensation vertigineuse s'estompe, mais se reproduit lors du mouvement inverse de la tête.

3. L'affection dure quelques jours, tout au plus quelques semaines, durant lesquels le patient peut reproduire son vertige en se plaçant dans la position déclenchante. C'est donc un vertige de positionnement.

4. La manœuvre de Dix et Hallpike est positive : elle consiste à placer rapidement le malade dans la position déclenchante et à constater la survenue, après une latence de quelques secondes, d'un nystagmus rotatoire paroxystique concomitant de la sensation vertigineuse. Le retour à la position initiale déclenche à nouveau une sensation vertigineuse et un nystagmus de sens inverse.

5. Le reste de l'examen est négatif : pas de nystagmus spontané, épreuves fonctionnelles vestibulaires normales, aucun signe déficitaire cochléaire.

Traitement

La guérison survient en règle générale spontanément en quelques jours. Elle semble pouvoir être accélérée par certaines manœuvres dites libératoires consistant à mobiliser la tête du patient soit brutalement, soit très progressivement.

MALADIE DE MÉNIÈRE

Syn : hydrops labyrinthique. Syndrome idiopathique du labyrinthe membraneux, uni- mais parfois bilatéral, touchant l'adulte sans prédominance de sexe, d'évolution paroxystique mais imprévisible. Mécanisme probablement lié à un hydrops endolymphatique (distension du labyrinthe membraneux), dû peut-être à un défaut de réabsorption de l'endolymphe.

Diagnostic

1. Crises vertigineuses rotatoires très intenses d'une durée de quelques heures (jamais plus de 24 heures) sans perte de connaissance. Parfois, survenue inopinée de déviation comme poussé sur le côté (crises de Tumarkin).

2. Coexistence de signes neurovégétatifs marqués (nausées, vomissement, pâleur, sueurs), et cochléaires : acouphènes (volontiers inauguraux, réalisant l'aura de la crise) et surdité de perception avec sensation de plénitude d'oreille unilatérale (ce qui permet de localiser le côté atteint).

3. L'association de signes vestibulaires et auditifs est absolument indispensable au diagnostic de la maladie.

4. Présence lors de la crise d'un signe de Weber latéralisé du côté opposé à la surdité et au bourdonnement et surtout d'un nystagmus horizonto-rotatoire battant successivement vers le côté atteint, le côté opposé puis de nouveau le côté atteint.

Évolution

Imprévisible et capricieuse. En règle générale, atténuation des crises vertigineuses au prix d'une surdité se stabilisant entre 50 et 60 dB. Une bilatéralisation peut survenir.

Explorations

Confirment le diagnostic essentiellement clinique :

1. Audiogramme tonal : surdité de type perception caractérisée par son aspect audiométrique d'abord ascendant (affectant les fréquences graves) puis plat (affectant toutes les fréquences) et par son évolution fluctuante au début de l'affection. Cette fluctuation est spontanée, mais peut être influencée par certains tests osmotiques.

2. Les épreuves vestibulaires caloriques objectivent l'installation progressive d'une hyporéflexivité du côté atteint, l'aréflexie restant (comme la cophose) exceptionnelle.

Traitement

Pas de traitement spécifique. Tout au plus est-on capable de maîtriser le vertige. Les autres symptômes (acouphènes, plénitude d'oreille, et surtout surdité) échappent totalement aux nombreux traitements proposés.

1. Traitement médical de la crise : repos absolu au calme et dans l'obscurité ; administration d'un sédatif de type diazépam par voie IM. On peut y associer des anti-émétiques.

2. Traitement de fond : il vise à empêcher ou à retarder la survenue de nouvelles crises vertigineuses. Quelques règles hygiéno-diététiques avec restriction sodée, le traitement de l'anxiété, et l'établissement d'une relation médecin-malade aussi confiante que possible sont la base de la prise en charge. En réalité, aucune thérapeutique médicale n'a fait la preuve indiscutable de son efficacité et les résultats des divers traitements proposés à ce jour relèvent probablement de l'effet placebo.

3. Traitement chirurgical : il n'occupe qu'une place limitée et n'est envisagé qu'en cas de vertiges invalidants ou de crise de Tumarkin non contrôlés par la prise en charge médicale. L'intervention chirurgicale la plus efficace est la neurectomie vestibulaire qui, en désafférentant le vestibule, supprime les grandes crises vertigineuses invalidantes. La labyrinthectomie chimique par instillations trans-tympaniques d'aminosides (toxiques pour le vestibule) est une solution intéressante.

NÉVRITE VESTIBULAIRE

L'une des causes les plus fréquentes de vertiges périphériques, probablement secondaire à une atteinte virale.

Diagnostic

1. Survenue brutale, sans prodromes, d'un grand vertige rotatoire dont l'intensité atteint son acmé en 1 heure environ, clouant le malade au lit durant 1 à 2 jours (plus longtemps donc qu'une crise de maladie de Ménière). Il s'y associe de violentes nausées avec vomissements, mais aucun signe auditif ni neurologique.

2. Constatation d'un nystagmus spontané intense horizonto-rotatoire et unidirectionnel (battant du côté opposé à l'atteinte vestibulaire durant toute la durée de la crise).

3. Les signes s'amendent en quelques jours.

Explorations

1. L'épreuve calorique, pratiquée dès que l'état du patient le permet, met en évidence une aréflexie vestibulaire unilatérale signant le côté atteint.

2. Pas de déficit audiométrique.

3. L'IRM ne révèle en principe aucune anomalie (elle est utile si le tableau n'est pas typique à la recherche d'un éventuel neurinome de l'acoustique).

Traitement

1. Isolement du patient et prescription de corticoïdes, d'antivertigineux et d'anti-émétiques.

2. Dès la phase aiguë passée, il convient de mobiliser rapidement le patient afin de faciliter le développement de la compensation centrale.

FISTULE LABYRINTHIQUE

Complication possible du cholestéatome otitique, atteignant surtout le canal semi-circulaire horizontal.

Diagnostic

1. Vertiges rotatoires ou simples accès d'instabilité, survenant en règle générale dans le cadre d'une otite chronique cholestéatomateuse.

2. Constatation d'un nystagmus provoqué par la pression du conduit auditif externe (signe de la fistule) : il est instantané et horizonto-rotatoire. Son sens dépend du siège de la fistule : dans le cas le plus fréquent d'une fistule du canal semi-circulaire horizontal, il est dirigé vers l'oreille malade et reproductible à volonté. Lors de la décompression, son sens s'inverse.

3. En cas de fistule labyrinthique située sur le promontoire, la pression du conduit auditif externe (ou l'épreuve pneumatique) reproduit également un nystagmus dont la direction à la pression et à la dépression du conduit auditif externe est inverse de celles qui viennent d'être décrites.

Exploration

Le scanner décèle une érosion caractéristique de la coque externe du canal (ou du promontoire) atteint.

Traitement

Intervention chirurgicale rapide, qui permet de trouver le plus souvent une érosion du canal osseux mettant le labyrinthe membraneux à nu, d'éradiquer le cholestéatome et d'éviter ainsi une labyrinthite destructive, corollaire de la rupture du labyrinthe membraneux.

FISTULE PÉRILYMPHATIQUE

Écoulement de périlymphe de l'oreille interne vers l'oreille moyenne à travers une brèche située habituellement dans une des zones de moindre résistance : platine de l'étrier, membrane de la fenêtre ronde. La cause en est le plus souvent traumatique sur une oreille normale (barotraumatisme ou blast) ou opérée (otospongiose), exceptionnellement congénitale.

Diagnostic

1. Accès vertigineux de tout type survenant au décours d'un acte chirurgical sur la platine ou d'un traumatisme pressionnel aigu.

2. Surdité de perception fluctuante s'aggravant progressivement.

3. Acouphènes fréquents.

Traitement

Seule l'exploration de l'oreille moyenne permet d'affirmer le diagnostic et d'obturer la brèche.

SURDITÉS

Elles se divisent schématiquement en surdités de transmission et surdités de perception.

1. Les *surdités de transmission* présentent deux caractéristiques essentielles :

a) celle d'être liée à une atteinte de l'oreille externe ou moyenne, siège du système tympano-ossiculaire, c'est-à-dire de la partie du système auditif responsable de la partie transmissionnelle du message sonore ;

b) celle d'être souvent accessible à une solution chirurgicale ou prothétique.

Les causes en sont dominées par l'otite aiguë ou chronique et par l'otospongiose. Les autres causes conduisent à envisager toute la pathologie de l'oreille externe ainsi que les malformations, tumeurs et traumatisme du rocher.

2. Les *surdités de perception* sont liées à une atteinte de l'oreille interne (exception faite du neurinome de l'acoustique et des exceptionnelles surdités centrales).

Les explorations modernes de l'audition permettent de localiser avec assez de précision le siège de la structure atteinte. Les causes sont multiples et conduisent à envisager chez l'adulte : a) dans les atteintes unilatérales, la surdité brusque, la maladie de Menière, les traumatismes ; b) dans les formes bilatérales, la presbycusie, les atteintes ototoxiques, les traumatismes acoustiques. Chez l'enfant, les surdités sont en règle générale congénitales par fœtopathie, malformations, parfois infectieuses. Le traitement en reste décevant. Il n'existe, en effet, aucun traitement médical ou chirurgical et l'appareillage prothétique est souvent délicat, en raison de phénomènes de recrutement ou de distorsion.

Diagnostic

Basé sur :

1. L'examen otoscopique, précisant l'intégrité ou non du conduit, de la membrane tympanique.

2. L'acoumétrie aux diapasons :

a) épreuve de Weber : le diapason 250 placé sur le vertex est perçu du côté atteint dans les surdités de transmission, du côté sain dans les surdités de perception unilatérales ;

b) épreuve de Rinne : normalement le diapason est mieux perçu par voie aérienne que par voie osseuse. Ceci est valable dans les surdités de perception ; le Rinne est dit positif. À l'inverse, dans les surdités de transmission, l'audition aérienne est inférieure à l'audition osseuse ; le Rinne est dit négatif.

Explorations

Examen audiométrique réalisé en cabine insonore, avec assourdissement contro-latéral, impédancemétrie (voir p. 1747), étude des potentiels évoqués auditifs (voir p. 1749).

SURDITÉ BRUSQUE

Survenue en moins de 24 heures d'une surdité de perception unilatérale d'au moins 30 dB sur trois fréquences contiguës (0,25, 0,5, 1, 2 ou 4 kHz), sans cause évidente, isolée, sans vertiges. Quatre causes sont classiquement incriminées : virale, vasculaire, immunitaire ou mécanique. Il est cependant exceptionnel de pouvoir les prouver.

Diagnostic

1. Survenue « brusque » d'une surdité unilatérale isolée, sans manifestations vestibulaires, sans otalgies, chez un adulte ne présentant habituellement aucun antécédent otologique particulier.

2. Négativité de l'examen clinique et otoscopique.

Explorations

1. Caractéristique endocochléaire de la surdité aux épreuves audiométriques et intégrité de la fonction vestibulaire. Selon l'aspect de la courbe audiométrique, il est possible de distinguer cinq types de surdité brusque : ascendante, plate, descendante, en cupule, et cophose ou subcophose ; chacune d'entre elles répondent sans doute à un mécanisme différent.

2. L'IRM est aujourd'hui conseillée à la recherche un neurinome de l'acoustique qui peut être à l'origine d'une surdité brusque.

Évolution

Près de deux tiers des surdités brusques, et notamment les formes ascendantes et plates, récupèrent spontanément en une quinzaine de jours.

Traitement

Très controversé. Il est classique d'administrer des corticoïdes par voie veineuse ou per os. D'autres traitements sont classiquement proposés (vasodilatateurs, oxygénothérapie hyperbare, hémodilution...). Aucune d'entre elles n'a d'efficacité probante et la notion même d'urgence sensorielle doit être remise en question.

OTOTOXICITÉ MÉDICAMENTEUSE

Ensemble des altérations histologiques et fonctionnelles de l'oreille interne provoquées par des agents thérapeutiques. L'ototoxicité est dominée par les antibiotiques aminoglycosidiques et par certains diurétiques de l'anse.

Diagnostic

1. L'ototoxicité des aminosides se caractérise par la latence de survenue des symptômes par rapport à l'administration, la progressivité et la relative discrétion des signes cliniques, et l'affinité préférentielle de tel ou tel antibiotique pour la cochlée ou pour le vestibule :

a) l'atteinte auditive réalise une surdité bilatérale, symétrique, endocochléaire, touchant d'abord les fréquences aiguës avant de s'étendre éventuellement vers les fréquences plus graves, souvent associées à des acouphènes. Elle est en règle générale irréversible, pouvant s'aggraver après l'arrêt de l'administration ;

b) l'atteinte vestibulaire est plus insidieuse, réalisant des troubles de l'équilibre majorée par l'obscurité et de la vision à type d'oscillopsies (impossibilité d'une vision nette lors des mouvements).

2. L'ototoxicité de certains diurétiques de l'anse (furosémide) se distingue de la précédente par son caractère quasi immédiat, une séméiologie exclusivement auditive, une évolution souvent résolutive de la surdité.

Prévention

La sévérité de ces accidents iatrogènes justifie le respect de règles de prescription et la surveillance si possible systématique des fonctions cochléo-vestibulaires au cours de tout traitement par aminosides. L'ototoxicité locale doit faire proscrire les gouttes auriculaires contenant cette famille d'antibiotiques.

NEURINOME DE L'ACOUSTIQUE

Syn : schwannome vestibulaire. La plus fréquente des tumeurs de la fosse postérieure. Tumeur bénigne développée aux dépens des cellules de Schwann de la VIII^e paire crânienne, et dans la grande majorité des cas du nerf vestibulaire inférieur. Sa gravité tient à son développement dans l'angle ponto-cérébelleux et aux risques de compression du tronc cérébral. Son diagnostic doit être le plus précoce possible afin de tenter de préserver au mieux les fonctions faciale, voire auditive.

Diagnostic

Évoqué de principe devant toute anomalie unilatérale cochléo-vestibulaire : surdité progressive de perception quel qu'en soit le type, avec mauvaise intelligibilité et fatigabilité, acouphènes unilatéraux, troubles de l'équilibre (les grands vertiges rotatoires étant rares).

Explorations

Cette attitude de suspicion systématique conduit à prescrire les explorations suivantes : audiogramme tonal, impédancemétrie, examen vestibulaire, puis potentiels évoqués auditifs (PEA) et surtout IRM. Ces examens révèlent habituellement une surdité de perception rétro-cochléaire sans recrutement avec aréflexie vestibulaire compensée, désorganisation du tracé aux PEA, et prise de contraste rehaussée par le gadolinium dans le conduit auditif interne et l'angle. Le scanner ne vient aujourd'hui qu'en complément pour apprécier l'érosion osseuse du conduit auditif interne.

Traitement

Trois attitudes possibles :

1. Surveillance radiologique. Elle est justifiée en cas de petite tumeur (intra canalair ou stade I, moins d'1 cm dans l'angle), responsable d'une surdité modérée, chez un sujet âgé, acceptant un contrôle annuel. La précision de l'IRM permet, en effet, un suivi très précis de la croissance tumorale laquelle est en général très lente (d'environ 1 à 2 mm/an). En cas d'augmentation de taille, l'une des deux autres modalités thérapeutiques est alors indiquée.

2. Radiothérapie stéréotaxique. Elle est justifiée pour certains en cas de tumeur de volume modéré (stade I ou II), chez le sujet âgé. Évitant les complications chirurgicales, elle stabilise la tumeur sans la faire disparaître.

3. Exérèse chirurgicale selon trois modalités possibles :

a) rétro sigmoïde (ou sous-occipitale) : cette voie d'abord neuro-chirurgicale permet théoriquement de préserver l'audition ;

b) sus-pétreuse : cette voie d'abord permet également de préserver l'audition, mais est réservée aux neurinomes strictement intracanaux chez les sujets jeunes ;

c) trans-labyrinthique : cette voie d'abord sacrifie l'audition, mais semble présenter des risques inférieurs de morbidité.

L'indication thérapeutique dépend dans tous les cas du contexte personnel du patient et de l'expérience du chirurgien.

TRAUMATISME DU ROCHER

Cause fréquente d'urgence traumatologique crânienne. Dominé par le risque de fracture du rocher et ses conséquences fonctionnelles (paralysie faciale, surdité) et infectieuses (méningites).

Diagnostic

Orienté par le contexte traumatique : évoqué devant un écoulement de sang ou de liquide céphalo-rachidien par l'oreille, une paralysie faciale, une surdité ou des troubles de l'équilibre, et surtout des signes otoscopiques évocateurs tels une embarrure du conduit auditif externe, un hémotympan, un hématome de la mastoïde.

Explorations

Examens audiométrique et tomodynamométrique indispensables pour préciser le type de fracture, longitudinale ou transversale, le type de surdité, et plus encore pour des raisons médico-légales.

Traitement

En urgence, il est conditionné par le contexte d'un éventuel polytraumatisme qui impose ses priorités, et, localement, par le risque de méningite otogène, la fracture étant « ouverte ». Un nettoyage du conduit est nécessaire. À distance, une surdité de transmission peut justifier une exploration chirurgicale à visée fonctionnelle (greffe tympanique ou ossiculoplastie).

OTITE MOYENNE AIGÜE

Due avant l'âge de 3 ans à *S. aureus* et *P. aeruginosa* et, après 3 ans, à *H. influenzae*, puis *S. pneumoniae*. L'émergence de souches productrices de bêta-lactamases est une source de résistance croissante.

Diagnostic

Le tableau clinique est polymorphe, fonction de l'âge. L'otalgie fébrile survient au décours d'une rhinopharyngite est le signe le plus classique ; tout peut s'observer, d'où la règle de l'otoscopie systématique devant tout nourrisson ou tout enfant malade. C'est elle qui précise le stade, inflammatoire ou de collection et guide l'attitude thérapeutique.

Traitement

Antibiothérapie de principe, par nature « probabiliste » puisque ne reposant que sur des données épidémiologiques et non sur les résultats d'un éventuel prélèvement bactériologique.

La paracentèse est réservée aux otites hyperalgiques, aux échecs du traitement médical, et aux otites du nourrisson où un isolement bactériologique est parfois indispensable. Bien conduit, bien suivi, ce traitement évite, en règle générale, la survenue de complications, telles que l'antrite, les labyrinthites ou paralysies faciales, ou surtout, les récurrences.

MASTOÏDITE DU NOURRISSON

Syn : oto-antrite.

Diagnostic

1. Dans la forme franche, survenant au cours d'une otite suppurée, il est basé sur la durée anormale de l'écoulement, son abondance. La fièvre est constante et surtout il y a chute du poids.

2. L'otoscopie montre soit une saillie de la paroi postéro-supérieure du conduit, soit une image en pis de vache du tympan.

3. Dans la forme latente, le diagnostic est basé sur les troubles de l'état général ou sur un syndrome de toxicose du nourrisson (voir p. 1458).

Explorations

1. Leucocytose sanguine.

2. Flou mastoïdien sur le cliché en position de Schüller (mais difficultés techniques pour obtenir de bons clichés).

3. La ponction de l'antrite est abandonnée.

Traitement

Antrotomie après préparation médicale soigneuse. En général, ses résultats sont excellents, mais parfois reprise de la suppuration ou abcès de la cicatrice. Il faut alors pratiquer une atticotomie secondaire.

MASTOÏDITE AIGÜE

Complication de l'otite suppurée mal traitée, notamment des otites compliquant la rougeole, la scarlatine, la grippe. Elle est infiniment plus rare qu'autrefois.

Diagnostic

1. Otite persistante, avec otorrhée profuse, purulente, depuis 2 à 3 semaines (presque toujours du fait d'un traitement timoré ou défectueux).
2. Altération concomitante de l'état général, avec céphalées, fièvre, amaigrissement.
3. Douleur provoquée à la pression de l'antre et au niveau du bord antérieur et de la pointe de la mastoïde.
4. Existence éventuelle d'un décollement du pavillon de l'oreille, par une tuméfaction inflammatoire, soit rétro-auriculaire, soit plus rarement sous-mastoïdienne ou temporale sous-auriculaire.
5. Chute de la paroi postéro-supérieure du conduit au spéculum.

Explorations

1. Radiographie montrant un flou mastoïdien avec disparition des cellules.
2. Hyperleucocytose à polynucléaires.

Principales complications

Actuellement exceptionnelles depuis l'antibiothérapie encadrant l'intervention chirurgicale : paralysie faciale, pétrosite (ostéite du rocher, parfois syndrome de Gradenigo avec paralysie du moteur oculaire externe), thrombose des sinus, méningite aiguë.

Traitement

1. Antibiothérapie polyvalente.
2. Mastoïdectomie large poursuivant les lésions, au niveau des traînées cellulaires. Pronostic excellent, si l'intervention est complète.

PRESBYACOUSIE

Détérioration progressive de la fonction auditive résultant du vieillissement, affectant l'homme et la femme à partir de 50-55 ans. Pour des raisons démographiques, elle est (et restera) la principale cause de surdité en France. Causes multifactorielles, individuelles génétiques et/ou environnementales au premier rang desquelles les nuisances sonores répétées. L'ensemble de ces facteurs résulte en l'accumulation intracellulaire de radicaux libres oxygénés déclenchant l'apoptose.

Diagnostic

1. Altération de la perception des sons, gêne à la compréhension dans le bruit, intolérance aux sons forts chez l'adulte de plus de 50 ans.
2. Surdité de perception bilatérale et symétrique et baisse des scores d'intelligibilité et de discrimination à l'audiométrie tonale et vocale.
3. Trois grands types de presbyacousie peuvent être distingués :

a) la *presbyacousie striale* ou *endolymphatique*, de loin la plus fréquente, secondaire à une microangiopathie et/ou à une dégénérescence localisée ou diffuse de la strie vasculaire. Volontiers familiale, plus fréquente chez la femme, évoluant lentement, elle affecte à la fois les hautes et basses fréquences. L'aspect audiométrique est presque plat avec bonne compréhension vocale ;

b) la *presbyacousie neurale* par atteinte des neurones primaires. Il en résulte un trouble de la conduction nerveuse et une surdité d'évolution plutôt rapide, en pente douce sur les fréquences aiguës, s'accompagnant de distorsion et d'une atteinte marquée des scores vocaux, avec désynchronisation des potentiels évoqués auditifs, mais oto-émissions normales ;

c) la *presbyacousie sensorielle* par atteinte des cellules ciliées. Plus fréquente chez l'homme, elle se traduit par une courbe audiométrique en pente de ski ou avec scotome centré sur le 4 kHz, avec bonne discrimination. Elle semble moins liée aux effets de l'âge qu'à ceux de l'environnement.

Traitement

Il n'y a pas de traitement curatif. L'appareillage prothétique représente aujourd'hui le principal moyen de pallier le déficit auditif. La prévention des traumatismes sonores semble importante. Les thérapies géniques et par cellules souches n'en sont encore qu'à leurs prémices.

OTITE MOYENNE CHRONIQUE

Inflammation de l'ensemble des cavités de l'oreille moyenne prolongée au-delà de 3 mois, elle constitue l'une des principales causes de surdité de transmission de l'adulte. L'absence de critères sémiologiques, radiologiques ou audiométriques conduit à s'appuyer sur l'otoscopie pour définir les grandes formes cliniques.

I. OTITE CHRONIQUE OUVERTE

C'est la forme la plus caractéristique : inflammation chronique de la muqueuse de l'oreille moyenne avec perforation du tympan. Elle s'inscrit souvent dans le cadre d'une maladie loco-régionale de la muqueuse ORL.

Diagnostic

Évoqué devant une perforation tympanique typiquement paracentrale avec otorrhée mucopurulente intermittente et muqueuse de caisse inflammatoire (classique « haricot qui coule »). La surdité est souvent importante, d'environ 30-40 dB.

Traitement

1. Médical (antibiotiques, anti-inflammatoires, soins locaux...) visant à assécher l'oreille.
2. En cas d'échec, une intervention chirurgicale peut être indiquée pour éradiquer les foyers ostéitiques mastoïdiens et fermer le tympan.

II. TYMPANOSCLÉROSE

Dégénérescence hyaline de la lamina propria de l'oreille moyenne. Les plaques calcaires qui en résultent infiltrent le tympan et/ou les osselets et provoquent une surdité de transmission.

Diagnostic

Évoqué devant un tympan infiltré de plaques calcaires blanc-jaunâtre.

Traitement

La chirurgie permet « d'exfolier » les plaques de tympanosclérose qui infiltrèrent le tympan et engainent les osselets.

III. OTITE FIBRO-INFLAMMATOIRE

Aboutissement ultime de certaines otites muqueuses de l'enfance non ou mal traitées.

Diagnostic

Évoqué devant un tympan épaissi, opaque et fixé. La caisse du tympan est remplie de fongosités et dépourvue de tout espace aérien. La surdité de transmission s'accompagne d'acouphènes et se labyrinthise fréquemment, rendant difficile l'appareillage.

Traitement

Aucun traitement médical ou chirurgical ne semble susceptible d'enrayer ce processus inflammatoire subaigu.

IV. OTITE ATÉLECTASIQUE

Collapsus localisé de la caisse du tympan avec rétraction plus ou moins marquée d'une membrane tympanique pellucide, double conséquence de sa fragilisation par disparition de sa couche moyenne conjonctive et d'une hypopression prolongée de la caisse du tympan. Dans sa forme localisée, elle entraîne une poche de rétraction dont le risque évolutif majeur est le cholestéatome.

La chirurgie vise à supprimer la poche et à renforcer le tympan.

V. OTITE CHOLESTÉATOMATEUSE

Forme d'otite moyenne chronique la plus grave. Aboutissement ultime d'une poche de rétraction, elle tient sa gravité de son pouvoir ostéolytique et infectieux : destruction ossiculaire, labyrinthite, paralysie faciale, voire méningite justifient le traitement chirurgical systématique. L'objectif primordial est d'éradiquer définitivement le processus cholestéatomateux et, accessoirement, de restaurer une fonction transmissionnelle ossiculaire.

OTOSPONGIOSE

La plus fréquente des surdités de transmission de l'adulte à tympan normal. Elle résulte d'un trouble du métabolisme osseux de la capsule otique localisé à la fissula ante fenestram, c'est-à-dire au pôle antérieur de la fenêtre ovale, provoquant la fixation progressive de la platine de l'étrier. Son développement paraît déterminé par des facteurs génétiques et hormonaux. Un facteur familial est, en effet, fréquemment retrouvé. Sa transmission récessive explique que seuls 10 % des patients présentant une atteinte histologique manifestent cliniquement la maladie.

Diagnostic

1. Installation progressive chez un adulte d'une surdité en général unilatérale au début, parfois déclenchée ou majorée par une grossesse, s'accompagnant d'acouphènes et, plus rarement, de paracousie (amélioration paradoxale de l'audition en milieu bruyant), sans otalgie, otorrhée, ou vertiges importants.

2. Tympan normal à l'otoscopie.

3. Antécédents familiaux.

4. Existence à l'acoumétrie d'un signe de Lewis-Federici négatif : le diapason appuyé sur le tragus (explorant donc la conduction cartilagineuse) est moins bien perçu que par voie osseuse.

Explorations

1. Surdité de transmission à l'audiogramme tonal et classique encoche de « Carhart » sur la fréquence 2 000 Hz, avec abolition des réflexes stapédiens et parfois atteinte de la conduction osseuse témoignant d'un retentissement sur l'oreille interne.

2. Observation quasi pathognomonique dans les formes débutantes d'un réflexe stapédien de type « on-off » à l'impédancemétrie (survenue d'une déflexion négative au début et en fin de stimulus, témoignant d'un blocage encore incomplet de la platine). Ce type de réponse disparaît à un stade ultérieur.

3. Présence fréquente sur les coupes fines tomodensitométriques du rocher de foyers de déminéralisation plus ou moins développés.

 volution

Variable avec chaque patient, se fait vers une aggravation en règle générale d'autant plus rapide que l'affection apparaît plus tôt.

Traitement

Il n'y a pas de traitement médical de l'affection et les thérapeutiques fluorées parfois recommandées n'ont pas d'efficacité prouvée.

1. Le traitement chirurgical repose sur la stap dectomie. Son principe consiste à retirer l'étrier ankylosé et à rétablir la transmission sonore par une prothèse interposée entre l'enclume et la fenêtre ovale. Parfaitement réglée, cette intervention donne d'excellents résultats dans la grande majorité des cas. Les échecs et complications qui, quelle que soit l'expérience du chirurgien, affectent environ 5 % des patients. Il peut s'agir d'acouphènes persistants ou aggravés, de sensations vertigineuses, de détérioration immédiate ou secondaire de l'audition pouvant aboutir à une cophose, d'autant plus désolante qu'elle paraît souvent indépendante de la qualité du geste effectué. Il convient donc de toujours informer le patient d'une telle éventualité et de respecter certaines contre-indications chirurgicales : atteinte marquée de l'oreille interne, oreille unique, etc.

2. L'appareillage prothétique représente alors une alternative à l'intervention, bien que ses résultats soient habituellement moins bons que ceux de la chirurgie en raison des limites fréquentielles de l'amplification.

CHOLESTÉATOME

Pseudo-kyste épidermique développé dans l'oreille moyenne. Il a tendance à l'expansion et à éroder les structures osseuses du rocher. Il faut distinguer :

1. Le cholestéatome primitif (ou congénital) résultant de la prolifération d'une inclusion embryonnaire épidermique survenue au cours du développement de l'oreille moyenne et interne. Il se développe et se traduit :

a) soit dans lesavit s de l'oreille moyenne, souvent chez l'enfant, par une masse blanche derrière un tympan normal et par une surdité de transmission ;

b) soit dans le rocher, le plus souvent à l'apex pétreux, vers la 3^e ou 4^e décade, par une paralysie faciale, une surdité de perception ou une cophose, plus rarement par une méningite ou un syndrome de l'angle ponto-cérébelleux. Le diagnostic repose sur le scanner montrant une lacune à bords nets et sur l'IRM une lésion en iso- ou hyposignal T1, ne prenant pas le contraste après injection et en hypersignal en diffusion.

2. Le cholestéatome otitique secondaire :

a) à une otite moyenne chronique atélectasique (voir Otite moyenne chronique, ci-dessus). Il est la conséquence ultime d'une poche de rétraction et constitue une pseudo-tumeur au contenu blanchâtre fait d'accumulation de kératine ;

b) à une inclusion traumatique (fracture du rocher) ou iatrogène (chirurgie d'oreille moyenne).

Traitement

Dans les deux cas, le traitement est chirurgical ; il se propose d'éradiquer le cholestéatome tout en préservant au mieux la fonction auditive.

ACOUPHÈNES

Perception d'une sensation sonore localisée par le malade dans une ou deux oreilles, ou à l'intérieur du crâne, en l'absence de stimulation sonore extérieure.

1. Exceptionnellement objectifs, audibles par autrui et d'origine vasculaire ou musculaire (fistule ou anévrisme artério-veineux, tumeur paraganglionnaire jugulo-tympanique, béance tubaire, spasme musculaire du muscle stapédien ou du muscle du marteau) ; ils guérissent avec le traitement de la cause.

2. Dans l'immense majorité des cas, subjectifs, et alors de cause incertaine et de traitement délicat. Affectant les deux sexes surtout après 50 ans, bilatéraux, souvent aigus, d'intensité faible mais parfois très mal vécus avec un important retentissement psychique, ce type d'acouphène traduit une lésion située en un endroit du système auditif parfois bien identifié :

a) oreille moyenne (catarrhe tubaire, otite moyenne, otospongiose, dysfonctionnement de l'articulation temporo-mandibulaire) ;

b) oreille interne (maladie de Ménière, presbycusie, traumatisme sonore aigu ou chronique, atteinte ototoxique...) ;

c) nerf auditif (neurinome de l'aoustique, conflit artério-neurveux) ;

d) centres auditifs et supérieurs (dépression nerveuse...).

Cependant, le mécanisme de production en reste mal élucidé et les procédés modernes d'investigation n'en ont toujours pas éclairci la physiopathologie.

Traitement

La multiplicité des traitements proposés témoigne de la médiocrité de leurs résultats. Les propositions d'injections locales d'anesthésiques, de masqueurs, d'électrostimulation... n'ont apporté aucun résultat significatif. La section du nerf auditif est à proscrire car éventuellement génératrice d'acouphènes de type « douleurs fantômes ». Inciter le patient à tolérer et accepter les acouphènes, en l'aidant éventuellement par une psychothérapie comportementale, une habitude sonore (*Tinnitus retraining therapy*), ou la prescription d'anxiolytiques.

APLASIE D'OREILLE

Syn : anotie. Malformation congénitale de l'oreille liée à une anomalie du développement des 1^{er} et/ou 2^e arcs branchiaux. Résulte de facteurs génétiques et/ou exogènes : intoxication médicamenteuse, fœtopathie. Selon sa gravité, la malformation, uni- ou bilatérale, peut être :

1. Majeure concernant le pavillon, le conduit auditif externe et le plus souvent l'oreille moyenne, avec deux conséquences : esthétique et fonctionnelle avec une surdité de transmission souvent importante pouvant atteindre 60 dB.

2. Mineure affectant les éléments ossiculaires (bloc marteau-enclume qui dérive du 1^{er} arc branchial ou étrier qui dérive du second) avec parfois malformation mineure de l'oreille externe ; elle entraîne une surdité de transmission à tympan normal ou subnormal, dont le diagnostic est souvent tardif, à l'âge adulte.

En raison de son origine embryologique différente, l'oreille interne est le plus souvent indemne.

Diagnostic

1. Évident en cas d'aplasie majeure devant une malformation uni- ou bilatérale du pavillon, une atrésie du conduit auditif externe, et une surdité de transmission pouvant atteindre 60 dB, stable, non évolutive, remontant à l'enfance.

2. Plus délicat en cas d'aplasie mineure, devant une surdité de transmission souvent moindre mais stable et non évolutive depuis l'enfance en l'absence d'antécédents otitiques, et la constatation d'une malformation même minime de la face.

Explorations

1. L'audiogramme confirme la surdité de transmission de degré variable mais en principe pure, sans atteinte de perception.

2. La tomодensitométrie révèle une anomalie de l'oreille moyenne et/ou du conduit auditif externe et de la chaîne ossiculaire.

3. Ces éléments diagnostiques ne sont pas toujours décisifs et c'est parfois l'exploration chirurgicale de l'oreille moyenne qui confirme le diagnostic.

Traitement

Variable selon le type d'aplasie.

1. En cas d'aplasie majeure, le problème est double : esthétique et fonctionnel. La reconstruction d'un pavillon malformé est très complexe et les résultats pas toujours satisfaisants. Le recours à une épithèse ostéo-intégrée est parfois préférable. La reconstitution d'un conduit auditif externe absent est également délicate et aléatoire et n'est envisagée que chez l'adolescent motivé présentant des conditions anatomiques favorables. La correction de la surdité impose une chirurgie difficile rendant souvent préférable l'appareillage auditif en conduction osseuse par serre-tête ou par conduction aérienne si persiste un conduit auditif externe, voire la mise en place d'une BAHA (prothèse auditive ancrée dans l'os).

2. En cas d'aplasie mineure unilatérale, une exploration chirurgicale prudente de l'oreille moyenne guidée par les données du scanner peut être proposée avec ossiculoplastie. Mais il existe un risque de paralysie faciale, voire de cophose en cas de manipulation de la platine. Les formes bilatérales sont souvent appareillées.

FISTULE PRÉ-AURICULAIRE

Anomalie résultant d'un défaut de soudure des arcs branchiaux (1^{re} fente branchiale) uni- ou bilatérale.

Diagnostic

1. Découverte fortuite par le patient ou à l'occasion d'un épisode de surinfection d'un orifice fistuleux situé devant et un peu au-dessus du tragus, juste en avant de la racine de l'hélix. La fistule est borgne externe, se terminant en cul-de-sac.

2. Parfois palpation sous l'orifice fistuleux d'un petit kyste témoignant de la rétention de sébum et de débris épidermiques.

3. Malformation du pavillon ou aplasie mineure parfois associées.

Traitement

Exérèse chirurgicale effectuée à distance d'un épisode infectieux.

Ophthalmologie

par P. Di Costanzo

DIAGNOSTIC D'UNE BAISSSE DE L'ACUITÉ VISUELLE

L'examen direct, aidé d'un bon ophtalmoscope, permet dans la plupart des cas, une bonne orientation diagnostique.

Les amétropies ou vices de réfraction sont la cause la plus fréquente, conséquences d'une mauvaise focalisation du système optique oculaire. Elles sont corrigées par lunettes appropriées. Des techniques associant laser et chirurgie sont en cours de développement pour corriger ces amétropies.

1. Myopie et astigmatisme entraînent une baisse d'acuité visuelle de loin (mesurée en dixièmes).

2. Hypermétropie, et presbytie à partir de 45-50 ans, diminuent la vision de près (appréciée sur le tableau de lecture de Parinaud).

3. Toute acuité visuelle corrigée inférieure à 10/10^e impose un diagnostic.

ŒIL ROUGE ET DOULOUREUX

Diagnostic

1. Il ne s'agit pas d'une conjonctivite, car une conjonctivite pure n'entraîne jamais de baisse de vision, même sur œil très rouge.

2. Il peut s'agir, surtout en cas d'importantes douleurs et de baisse très rapide :

a) d'une atteinte aiguë de la cornée : kératite ;

b) d'une atteinte inflammatoire aiguë de l'uvée antérieure : uvéite antérieure aiguë (ancienne irido-cyclite ou iritis) ;

c) d'un glaucome aigu ;

d) d'un traumatisme récent du globe oculaire : corps étranger cornéen, contusion ou plaie du segment antérieur, projection de liquide caustique ;

e) d'une exophtalmie aiguë inflammatoire, basedowienne, traumatique.

ŒIL BLANC ET INDOLORE

Diagnostic

1. Si la baisse d'acuité est rapide, il faut craindre :

a) une hémorragie du vitré ;

b) un décollement de rétine ;

c) un accident vasculaire rétinien (occlusion artérielle ou veineuse) ;

d) une maculopathie (hémorragie, hypertension artérielle, diabète décompensé) ;

e) une chorioretinite (toxoplasmose) ;

f) une neuropathie optique aiguë : vasculaire, inflammatoire (Horton), traumatique, immunitaire (sclérose en plaques), toxique (névrite alcoolotabagique).

2. Si la baisse d'acuité est lente et progressive, il faut craindre :
- a) une cataracte ;
 - b) un glaucome chronique ;
 - c) une dégénérescence maculaire sénile ;
 - d) une compression du nerf optique ;
 - e) une rétinopathie chronique : diabète, hypertension artérielle, toxiques (antipaludéens de synthèse) ;
 - f) une uvéite postérieure chronique ;
 - g) une compression intracrânienne des voies optiques.

MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES DU SIDA

Soixante-quinze pour cent des cas de SIDA ont une ou plusieurs atteintes ophtalmologiques au cours de l'évolution de la maladie.

1. Atteintes rétinienues : nodules cotonneux, très fréquents. Asymptomatiques, ils sont découverts par l'examen du fond d'œil (petites plaques duveteuses, blanchâtres, posées à la surface de la rétine). Leur signification est controversée. Ils sont d'origine infectieuse (*Pneumocystis carinii*), immunitaire (complexes immuns), voire microvasculopathie spécifique du VIH. Ils peuvent faire le lit d'une localisation rétinienne du cytomégalo virus en cas de virémie.

2. Rétinite nécrosante à cytomégalo virus ou herpès virus : complication infectieuse la plus fréquente de la sphère oculaire. Elle est bilatérale dans plus de 20 % des cas. Elle comporte une nécrose très rapidement progressive de la rétine (taches blanchâtres entourées d'hémorragies, bandes blanches d'engainements vasculaires bordées d'hémorragies, extensives), aboutissant à une atrophie rétinienne post-nécrotique et à la cécité. Traitement : ganciclovir, foscarnet par voie générale et intravitréenne.

3. Chorioretinite toxoplasmique extensive ; voir Uvéites postérieures ci-dessus.

4. Rétinites à *Candida*, syphilitiques, herpétiques, tuberculeuses : plus rares.

5. Zona ophtalmique, kératites herpétiques (voir p. 1497).

6. Angiosarcome de Kapósi (voir p. 755) : peut toucher les paupières ou la conjonctive, sous forme de tuméfactions violacées.

EXOPHTALMIE

Saillie anormale du globe oculaire (saillie normale par rapport au rebord externe de l'orbite : 12 à 15 mm ; exophtalmie légère : 16 à 18 mm ; grave : 18 à 25 mm).

Diagnostic

1. L'exophtalmie est unilatérale.

Attention ! Ne pas confondre avec le gros œil d'une myopie unilatérale :

a) sans signes inflammatoires : tumeur de l'orbite ou propagée à l'orbite, anévrisme artérioveineux (post-traumatique) ;

b) avec signes inflammatoires aigus : ténionite ou cellulite orbitaire, complication des sinusites purulentes (et des ethmoïdites de l'enfant) ;

c) avec signes inflammatoires subaigus : pseudo-tumeurs inflammatoires de l'orbite.

2. L'exophtalmie est bilatérale :

a) maladie de Basedow (voir p. 917) ;

b) thrombophlébite du sinus caverneux : exige un traitement anticoagulant d'urgence ;

c) tumeurs bilatérales : lymphomes ;

d) dysostose crânio-faciale (voir p. 1535).

LARMOIEMENT

La glande lacrymale située sous la partie externe du plafond de l'orbite sécrète la partie aqueuse du film lacrymal qui protège la cornée, et s'évacue par les canalicules lacrymaux situés dans la partie interne du bord libre des paupières. De très nombreuses glandes lacrymales accessoires, situées dans la conjonctive sécrètent la partie mucoïde de la sécrétion lacrymale.

Principales causes :

1. Modification de la géométrie palpébrale : ectropion, entropion, paralysie faciale, cicatrices rétractiles.

2. Obstruction du canal lacrymo-nasal (qui va du sac lacrymal à la fosse nasale) :

a) chez le nourrisson, elle provoque un larmolement chronique, responsable de conjonctivites angulaires internes à répétitions ;

b) chez l'adulte, il s'agit d'une atrésie secondaire, post-inflammatoire, située le plus souvent au niveau du point lacrymal palpébral ou du canal lacrymo-nasal.

Traitement

1. Chez le nourrisson, entre le 4^e et le 8^e mois, le lavage sous pression des voies lacrymales permet de rompre les membranes responsables de l'obstruction (à pratiquer avec précaution en raison du risque de spasme laryngé). En cas d'échec, il faut recourir aux sondages. Les collyres désinfectants sont utiles durant cette période.

2. Chez l'adulte : clou-trou dans le point lacrymal, ou ouverture chirurgicale hyper-simple du point lacrymal, plus lourde du canal osseux lacrymo-nasal.

DACRYOCYSTITE

Inflammation du sac lacrymal, en amont d'un canal lacrymo-nasal obstrué. Le risque majeur est la survenue d'une infection microbienne (dacryocystite aiguë).

Diagnostic

1. Dacryocystite chronique : larmolement et inflammation du sac, situé le long de la branche montante du maxillaire supérieur. La pression du sac distendu, indolore fait refluer un liquide muqueux dans l'angle interne de l'œil.

2. Dacryocystite aiguë : tuméfaction douloureuse, rouge, chaude du sac lacrymal, à l'angle interne de l'œil, entouré d'œdème débordant vers les paupières et la joue.

Complications

Fistulisation à la peau, nécrose de la région angulaire.

Traitement

1. En phase aiguë : antibiotiques généraux, drainage en cas d'abcès collecté (ablation du sac lacrymal sous anesthésie locale chez le sujet très âgé).

2. En phase chronique : antiseptiques locaux, lavage des voies lacrymales, chirurgie réparatrice (dacryorhinostomie qui abouche le sac lacrymal dilaté, à la muqueuse nasale).

ECTROPION

Sénile, traumatique (ectropion cicatriciel), paralytique (des paralysies faciales).

Diagnostic

Éversion de la paupière inférieure mettant à nu la conjonctive. Lorsqu'il est important, il entraîne une kératinisation de la face conjonctivale de la paupière, un eczéma chronique et un larmolement.

Traitement

1. Les ectropions séniles sans larmolement peuvent être laissés en place.

2. Les ectropions avec larmolement sont opérés : plastie palpébrale sous anesthésie locale, pour retendre la paupière.

ENTROPION

Enroulement vers le globe oculaire d'une paupière, dont les cils viennent frotter la cornée. Deux variétés :

1. L'entropion sénile spasmodique de la paupière inférieure.

2. L'entropion cicatriciel : plaies traumatiques, brûlures, et surtout trachome. Il s'agit alors d'un entropion palpébral supérieur avec frottement chronique des cils (dont l'implantation est modifiée par le trachome).

Principales complications

Kératite par frottement : superficielle et bénigne des entropions spasmodiques ; sévère, bilatérale des entropions trachomateux avec opacification progressive de la cornée, pouvant effondrer l'acuité visuelle et justifier une greffe de cornée (voir Trachome, p. 1496).

Traitement

1. Entropion sénile : chirurgie palpébrale sous anesthésie locale visant à lutter contre l'hypertonie de l'orbiculaire.

2. Entropion traumatique : autoplastie palpébrale.

3. Entropion trachomateux : redressement chirurgical du tarse de la paupière supérieure.

CHALAZION

Inflammation d'une des très nombreuses glandes de Meibomius qui siègent normalement dans le tarse palpébral.

Diagnostic

1. Forme chronique : tuméfaction de quelques millimètres développée dans une paupière, peu ou pas douloureuse, associée à un œdème de la paupière et une rougeur de la conjonctive en regard.

2. Forme aiguë : lors d'une surinfection, la tuméfaction est très douloureuse, noyée dans une paupière œdématisée et rouge.

Traitement

1. En phase chronique, applications de compresses très chaudes sur la paupière, puis massage énergique à l'aide d'une pommade antibiotique (régression une fois sur deux en 3 à 12 semaines). Une incision-curetage transpalpébral peut s'imposer en cas de lésion volumineuse.

2. En phase aiguë, le même traitement est parfois associé à une antibiothérapie générale, et un recours rapide à l'incision.

HÉMORRAGIE SOUS-CONJONCTIVALE

Nappe de sang rouge envahissant tout ou partie de la conjonctive qui recouvre le globe. Elle est souvent spontanée ou liée à un frottement, un effort de toux, de vomissements, ou traduit une poussée d'hypertension artérielle, un trouble d'hémostase. Elle est totalement indolore, mais inquiète souvent le patient ou sur-tout l'entourage. Sans gravité aucune, elle guérit spontanément en 12 jours.

CONJONCTIVITES

Elles peuvent être virales, allergiques ou à pyogènes (staphylocoques, gonocoques, pneumocoques, streptocoques, bacilles Gram négatif).

Diagnostic

1. La rougeur oculaire prédomine au niveau des culs-de-sac palpébraux (tandis que la conjonctive autour de la cornée est relativement épargnée).

2. La sécrétion est aqueuse lors des conjonctivites virales, purulente lors des conjonctivites microbiennes (les paupières sont collées le matin).

3. L'évolution par poussées évoque une conjonctivite allergique.

4. Signes négatifs importants : il n'y a jamais de baisse d'acuité visuelle (la cornée est intacte et ne prend pas la fluorescéine) ; il n'y a pas de véritable douleur. L'œil n'est pas dur à la palpation. Il n'y a pas de modification du réflexe photomoteur.

Explorations

Frottis conjonctival et culture de la sécrétion conjonctivale, antibiogramme peuvent guider le diagnostic bactériologique et le traitement antibiotique.

Principales complications

1. Kératite bénigne des conjonctivites à adénovirus.

2. Kératite grave des conjonctivites purulentes sur terrain déficient : nouveau-né (gonocoque), sujet immunodéficient : risques d'abcès cornéen et de perforation.

Traitement

1. Chercher une cause de voisinage (infection dentaire, infection des voies lacrymales).

2. *Conjonctivite virale* : mesures d'hygiène pour éviter de contaminer l'autre œil ou l'entourage (lavage des mains, mouchoirs jetables) ; antiseptiques locaux, antibiotiques locaux de couverture à large spectre (cycline) pendant les 15 jours nécessaires à la guérison spontanée. Cette forme est des plus contagieuses.

3. *Conjonctivite microbienne* : instillation toutes les 3 heures de collyre et/ou pommade antibiotique adaptés au germe : néomycine, framycétine, acide fusidique, gentalline, rifamycine, quinolones (voir Collyres antibiotiques, p. 104). La corticothérapie locale est inutile.

4. *Conjonctivite allergique* : les corticoïdes locaux sont utiles en période aiguë. Entre les poussées, éviction de l'allergène lorsque c'est possible. Le cromoglycate de sodium en collyre (voir Collyres antibiotiques, p. 104) 3 fois par jour, la désensibilisation sont utiles. Ne jamais prescrire de corticothérapie locale prolongée (risque de cataracte cortisonique au bout d'un an de corticothérapie locale).

TRACHOME

Agent pathogène : *Chlamydia trachomatis*. Fréquent en Orient, en Afrique du Nord, en Afrique noire. « Maladie de la misère et de la promiscuité ». Affection grave, tenace. Cause fréquente de cécité dans les pays où elle est endémique.

Diagnostic

1. Stade aigu de l'infection (n'est observé en France que sur un sujet en provenance récente d'une zone d'endémie) : présence dans le cul-de-sac conjonctival supérieur, de follicules blanchâtres, à peine saillants.

2. Stade séquellaire (fréquemment observé en France) :

- a) ligne cicatricielle à la face postérieure de la paupière supérieure ;
- b) pannus trachomateux : aspect blanchâtre et flou de la partie supérieure du limbe (limite entre cornée et sclérotique) ;
- c) envahissement de la cornée supérieure par des vaisseaux à l'examen par la lampe à fente.

Principales complications

1. Cornée : opacification, sécheresse oculaire ; risque de cécité par cornées opaques.

2. Conjonctive : surinfection, symblépharon.

3. Paupières : entropion de la paupière supérieure, implantation anormale des cils qui aboutissent à une irritation chronique de l'épithélium cornéen, source d'ulcères récidivants et à la longue, de taies cornéennes.

Traitement

1. Au stade d'infection aiguë : collyre et surtout pommade aux cyclines de façon prolongée ; répéter ces applications en pays d'endémie (où l'infestation se reproduit continuellement), azithromycine per os.

2. Au stade des séquelles :

a) ablation des cils déviés lorsqu'ils sont peu nombreux à la pince ou par électrolyse ciliaire, interventions chirurgicales sur l'entropion et le trichiasis ;

b) sur la cornée, collyre cicatrisant et antibiotique en cas d'ulcères épithéliaux par frottement des cils ;

c) greffe de cornée lamellaire en cas de taies séquellaires.

KÉRATITES

Lésions inflammatoires ou dégénératives de la cornée, superficielles (ulcération épithéliale) ou atteignant le parenchyme cornéen (kératite stromale ou interstitielle).

Principales variétés :

1. Kératites superficielles : kératite à adénovirus, herpès de la cornée, à pyogène, ulcère à hypopion (voir ci-dessous), mycosique, amibienne ; kératites allergiques.

2. Kératites interstitielles (syn : parenchymateuses) : bilatérales, survenant dans la seconde enfance. Causes classiques :

a) syphilis congénitale, tuberculose, aujourd'hui exceptionnelles ;

b) herpès ou zona : opalescence centro-cornéenne en forme de disque très caractéristique (kératite disciforme).

3. Kératites dystrophiques, secondaires à :

a) une anesthésie cornéenne (kératite neuro-paralytique) ;

b) un défaut du film lacrymal (kératite par défaut d'occlusion palpébrale, kéra-toconjunctivite sèche) ;

- c) une dystrophie cornéenne endo-épithéliale ;
- d) une malformation cornéenne (kératocône) ;
- e) des dépôts calciques (kératite en bandelette, calcifications cornéo-conjonctivales) ;
- f) une hypovitaminose A (kératomalacie).

KÉRATITE PONCTUÉE SUPERFICIELLE ENDÉMIQUE

Complication habituelle et le plus souvent anodine des conjonctivites à adénovirus.

Diagnostic

Se manifeste vers le 6^e jour de la conjonctivite par des douleurs vraies, et souvent une baisse d'acuité visuelle. En l'absence de surinfection microbienne, elle guérit spontanément en 8 à 15 jours, la récupération visuelle est complète dans la grande majorité des cas. *Attention !* Grande contagiosité des mains et autres mouchoirs, couverts de larmes très riches en virus.

Traitement

1. Collyres antiseptiques.
2. Seul l'ophtalmologiste, après examen à la lampe à fente, est autorisé à prescrire des corticoïdes locaux (en raison du risque de confusion avec un herpès cornéen).

HERPÈS DE LA CORNÉE

Diagnostic

Ulcère dendritique très douloureux, entraînant une baisse de vision lorsqu'il est situé proche du centre de la cornée. L'instillation d'une goutte de collyre à la fluorescéine à 2 %, suivie de plusieurs gouttes de sérum physiologique (pour enlever l'excès de colorant) permet de voir l'ulcère sous forme d'un dendrite jaune-vert.

Évolution et complications

La guérison peut être rapide en quelques jours, ou très lente, grevée de complications : extension de l'ulcère, diffusion de l'infestation herpétique dans le stroma cornéen, dans le segment antérieur de l'œil (irido-cyclite herpétique volontiers hypertensive), à long terme dystrophie métaherpétique (par destruction des kératocytes et des nerfs cornéens), avec risque de perforation.

Traitement

1. Au stade d'infestation virale (ulcère dendritique superficiel, ulcère herpétique étendu aux lames cornéennes) : instillations répétées, toutes les 3 heures, de collyres ou pommades antiviraux (aciclovir, ganciclovir, trifluoro-thymidine, adénine-arabinoside ; voir Collyres antibiotiques, p. 104). L'atropine collyre à 1 %, 2 fois par jour, diminue les douleurs.

2. Le valaciclovir per os est utilisé dans les formes profondes ou avec uvéites.

3. Dans les formes graves ou récidivantes, l'importance des séquelles peut justifier une greffe de cornée.

ULCÈRE À HYPOPION

L'hypopion est un dépôt gris blanchâtre dans la portion déclive de la chambre antérieure, derrière la cornée, devant l'iris, à limite supérieure horizontale. Il témoigne de la gravité de l'infection, le plus souvent microbienne et de sa diffusion endoculaire.

Diagnostic

Ulcération cornéenne, à fond et bords plus ou moins infiltrés. Importante rougeur péri-kératique, sur œil très douloureux.

Explorations

Le frottis conjonctival, voire la ponction de chambre antérieure, isolent le germe (cocci Gram positif).

Principales complications

Leucome séquellaire. Abcès cornéens, perforation, panophtalmie.

Traitement

Irrigations pendant plusieurs heures de deux antibiotiques (rifamycine, tobramycine), et injection sous-conjonctivale, voire endoculaire. Instillation d'atropine à 1 %. Désinfection des voies lacrymales (lavage par antibiotiques). Une antibiothérapie générale est le plus souvent associée.

KÉRATITES PARENCHYMATEUSES

Syn : kératites interstitielles. Causes classiques : a) syphilis congénitale, tuberculose, aujourd'hui exceptionnelles ; b) hérépès, ou zona : opalescence centro-cornéenne en forme de disque très caractéristique (kératite disciforme).

Diagnostic

1. Les yeux sont rouges, l'acuité visuelle est faible.
2. Le siège des opacités dans l'épaisseur même de la cornée, dont la face antérieure n'est pas ulcérée : opacités nuageuses, voire porcelainées, qui sont ensuite envahies par des néovaisseaux.
3. En quelques mois, les opacités s'éclaircissent, les vaisseaux rétrécissent, laissant une gêne visuelle plus ou moins marquée selon le siège.

Traitement

Antibiotiques spécifiques locaux et généraux. Corticoïdes locaux avec prudence.

KÉRATITE NEUROPARALYTIQUE

Dystrophie redoutable, compliquant les anesthésies cornéennes après zona, compression ou traumatisme du trijumeau (neurotomie rétro-gassérienne). Elle entraîne un ulcère peu douloureux, dont l'évolution est parfois désespérante, jusqu'à la perforation. Dans les cas graves, la tarsorrhaphie s'impose.

KÉRATITE PAR LAGOPHTALMIE

L'inocclusion palpébrale entraîne une forte évaporation du film lacrymal qui ne protège plus la cornée. Principales causes : paralysie faciale (quelle qu'en soit la cause), ectropion cicatriciel (brûlures ou traumatisme de la face), exophtalmie volumineuse (maladie de Basedow ou tumeur de l'orbite), coma profond.

Diagnostic

Ulcération inférieure de la cornée dans la partie non recouverte par la paupière supérieure.

Principales complications

Creusement de l'ulcère jusqu'à la perforation. Envahissement conjonctivo-vasculaire de la cornée inférieure.

Traitement

1. Si la lagophtalmie est de courte durée : pansement occlusif, humidification très fréquente de la cornée, antiseptiques, pommade antibiotique.

2. Si la lagophtalmie est durable : chirurgie réparatrice de l'ectropion, tarsorrhaphie en cas de paralysie faciale définitive.

DYSTROPHIE ENDO-ÉPITHÉLIALE

L'endothélium cornéen, situé à la face postérieure de la cornée, maintient en permanence une sous-hydratation de la cornée. En cas de déperdition importante de cellules endothéliales, l'œdème cornéen apparaît, envahissant le stroma qui s'épaissit, entraînant une buée sur l'épithélium. Principales variétés : a) sénile, idiopathique ou familiale ; b) post-traumatique (en particulier après chirurgie de la cataracte).

Diagnostic

Œil rouge, douloureux, malvoyant, dont la cornée est embuée, œdémateuse.

Traitement

1. Dans les formes de début : collyre à la méthylcellulose.
2. Dans les formes évoluées : lentilles de contact hydrophiles.
3. Dans les stades décompensés : greffe de cornée transfixiante.

KÉRATOCONJONCTIVITE SÈCHE

La sécheresse de la cornée a pour cause une insuffisance de film lacrymal.

Principales causes :

1. Défaut d'excrétion par oblitération des canaux excréteurs de la glande lacrymale conséquence de lésions cicatricielles du cul-de-sac conjonctival supérieur : trachome, brûlures thermiques ou caustiques, affections immunitaires des muqueuses (pemphigoïde, Stevens-Johnson, Lortat-Jacob, Lyell).

2. Insuffisances d'excrétion par atrophie des glandes lacrymales : syndrome de Gougerot-Sjögren, sarcoïdose (syndrome d'Heerfordt), une collagénose (lupus, périartérite noueuse, sclérodermie). L'insuffisance de production est parfois conséquence d'une chirurgie ou d'une radiothérapie sur la glande lacrymale, de traitements psychotropes (neuroleptiques).

Diagnostic

La sécheresse oculaire est évaluée par le test de Schirmer (une petite bandelette de papier buvard étalonnée, placée dans le cul-de-sac conjonctival met en évidence la très faible production de larmes), les tests aux colorants (vert de lissamine, fluorescéine).

Traitement

Larmes artificielles et autres agents humidifiants.

KÉRATOCÔNE

Ectasie conique de la cornée avec amincissement de son centre, non vascularisé, souvent bilatérale et asymétrique. Apparition dans l'adolescence ou chez l'adulte jeune ; évolution lente et progressive en quelques années, voire décennies.

Diagnostic

Sur un œil calme, apparition d'un astigmatisme rapidement croissant et changeant, puis déformation conique de la cornée.

Complication

Opacification du sommet du cône.

Traitement

Lentilles de contact au début, greffe de cornée lorsque la déformation est trop importante.

KÉRATITE EN BANDELETTE

Peut survenir chez un sujet âgé sur un œil sain, ou chez un sujet jeune sur un œil très pathologique.

Traitement

Ablation chirurgicale de la bandelette calcaire qui tend à se reformer.

CALCIFICATIONS CORNÉO-CONJONCTIVALES

Dépôts phosphocalciques au cours des hypercalcémies ou des hémodialyses répétées. Se situent en général sur le méridien horizontal et n'atteignent jamais le centre de la cornée. Découverts lors d'examen systématique en lampe à fente.

Traitement

Celui de l'hypercalcémie.

KÉRATOMALACIE

Liée à l'hypovitaminose A. Peut aboutir à la cécité par sécheresse absolue et kératinisation opacifiante de la cornée, ulcération et perforation.

Diagnostic

Tache cornéenne opaque et mousseuse, souvent centrale.

Traitement

Préventif par la vitamine A.

UVÉITES

Lésions inflammatoires de l'uvée (iris, corps ciliaire, choroïde). Elles peuvent être antérieures (touchant l'iris et le corps ciliaire) ou postérieures, touchant la choroïde, le vitré.

Ailleurs, il s'agit d'uvéites totales touchant l'ensemble de l'uvée antérieure et postérieure. Elles peuvent être aiguës ou chroniques.

UVÉITES ANTÉRIEURES

Anciennement appelées iritis ou iridocyclites. Dans moins d'un cas sur deux, une cause infectieuse ou dysimmunitaire peut être démontrée.

1. Causes infectieuses : infection sinuso-dentaire, herpès, même en l'absence de kératite, mais aussi oreillons, adénovirus, virus influenzae, rickettsies (*Ric-*

kettsia Prowazeki), *Chlamydiae*, maladie de Lyme. *Candida albicans* peut être retrouvé à la culture de la chambre antérieure ou du vitré. Tuberculose, lèpre, syphilis, et streptocoque ont été les grandes causes d'uvéïte antérieure de l'après-guerre, brucellose et leptospirose sont encore observées ; l'onchocercose reste africaine ; la toxoplasmose donne surtout des uvéïtes postérieures (choroïdite).

2. Maladies inflammatoires ou immunitaires (10 à 15 % des uvéïtes antérieures) :

a) spondylarthrite ankylosante : uvéïte extrêmement aiguë, assez caractéristique en lampe à fente, unilatérale, du sujet jeune, volontiers récidivante. L'atteinte oculaire peut précéder de plusieurs années les atteintes articulaires. Certaines formes explosives justifient un traitement corticoïde dans la chambre antérieure ;

b) syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter : se complique assez souvent d'une uvéïte antérieure et d'une spondylarthrite ;

c) sarcoïdose : cause fréquente d'uvéïtes aiguës ou chroniques granulomateuses. Il s'y associe volontiers une uvéïte postérieure (atteinte du vitré, taches de bougie rétinienne, vascularite, œdème maculaire secondaire, qui met en jeu le pronostic fonctionnel). Ces uvéïtes sarcoïdiques justifient à elles seules une corticothérapie générale prolongée (parfois cortico-dépendance) ;

d) polyarthrite rhumatoïde : se complique rarement d'uvéïtes antérieures, beaucoup plus souvent d'épisclérite (petite tuméfaction rouge et inflammatoire de la sclère supérieure, près du limbe) ou de scléromalacie, nécrose progressive de la sclère pouvant aller jusqu'à la perforation ;

e) maladie de Behçet : uvéïtes antérieures à hypopion, unilatérales à bascule, volontiers associés à des vascularites rétinienne souvent graves ;

f) lupus érythémateux : uvéïtes antérieures torpides avec vascularite rétinienne.

Diagnostic

Basé sur :

1. La douleur vive, la rougeur oculaire périkératique, le trouble visuel important.

2. À l'examen en lampe à fente : précipités à la face postérieure de la cornée, dans l'humeur aqueuse (phénomène de Tyndall), un bord pupillaire qui se dilate de façon très irrégulière, en feuille de trèfle. Le trouble des milieux antérieurs gêne l'examen du fond d'œil.

3. Un tel tableau ne peut être confondu avec une conjonctivite (où la rougeur siège dans les culs-de-sac conjonctivaux, où l'acuité visuelle est normale, où les douleurs se résument à de simples démangeaisons).

4. Sans lampe à fente, il est plus difficile d'écarter un glaucome aigu qui donne une pupille est en mydriase, un tonus oculaire très élevé, une cornée recouverte de buée épithéliale, alors que dans l'uvéïte antérieure aiguë, le tonus est normal, la pupille est en myosis, et la cornée est claire dans les formes typiques.

Évolution

1. Vers une uvéïte antérieure chronique : elle se constitue à bas bruit, est découverte lors d'un examen ophtalmologique systématique. Elle peut être uni- ou bilatérale. Elle s'accompagne volontiers d'un granulome irien, vascularisé. Elle est le plus souvent témoin d'une maladie générale.

2. Dans les formes récidivantes ou chroniques, souvent corticodépendantes, il faut craindre la survenue d'un glaucome chronique, d'une cataracte, de synéchies irido-cristalliniennes entravant la circulation de l'humeur aqueuse, d'une kératite en bandelette. Dans les formes très sévères, l'atrophie complète du globe oculaire est possible.

Traitement

1. Local : Atropine collyre à 1 % 2 fois par jour pour diminuer les douleurs, dilater la pupille, éviter les synéchies de l'iris au cristallin ;

corticoïdes locaux en collyre et pommade, 3 à 6 fois par jour, et dans les formes sévères, injection sous-conjonctivale de corticoïdes 1 à 2 fois par jour. Le traitement sera arrêté progressivement en raison du risque de rebond. Ce traitement local suffit à guérir la poussée dans la majorité des cas.

2. Général : selon la maladie causale, antibiotiques en cas d'atteinte microbienne, antifongiques en cas de candidose, corticoïdes en cas de maladie inflammatoire ou immunitaire. Certaines uvéites antérieures récidivantes deviennent à la longue résistantes au traitement local et justifient, même en l'absence de toute cause retrouvée, une corticothérapie générale.

UVÉITES POSTÉRIEURES

1. Uvéites postérieures diffuses : se traduisent par des phénomènes inflammatoires au niveau du vitré (hyalite), de la chorioretine (vascularite rétinienne, œdème maculaire, œdème papillaire). L'évolution volontiers chronique, peu influencée par le traitement local, risque d'entraîner une baisse définitive de l'acuité visuelle. Une cause est inconstamment retrouvée : sarcoïdose, maladie de Behçet, SIDA et cytomégalovirus ou Herpès. Onchocercose (en pays tropicaux). Intérêt des ponctions endoculaires pour polymérase chain reaction (PCR), qui constitue un très puissant outil diagnostique.

2. Uvéites postérieures en foyer choriorétinien : la toxoplasmose est la cause principale (50 % des cas).

TOXOPLASMOSE OCULAIRE

Liée le plus souvent à la présence de kystes intrarétiniens, constitués in utero (Toxoplasmose congénitale, voir p. 1441) et se réactivant pendant l'adolescence ou l'âge adulte. Possible, mais beaucoup plus rarement lors d'une toxoplasmose acquise de l'adulte immunocompétent, ou surtout immunodéficient.

Diagnostic

1. Peut rester totalement méconnu lorsque le foyer est à distance de la région maculaire.

2. Baisse d'acuité visuelle sur un œil blanc, calme, totalement indolore, lorsque le foyer est proche de la région maculaire, ou du nerf optique.

3. Examen du fond d'œil : taches blanches, légèrement saillantes sur la rétine.

4. L'évolution se fait par la cicatrisation du foyer en un à deux mois. Les séquelles, en fonction du siège par rapport à la macula, peuvent être graves : scotome central définitif. Les récurrences sont très fréquentes.

Explorations

Le diagnostic formel est apporté par l'étude du rapport entre anticorps anti-toxoplasmose de l'humeur aqueuse et du sérum, voir par *polymerase chain reaction* (PCR).

Traitement

Association de deux anti-parasitaires : sulfamide (sulfadiazine), pyriméthamine, azithromycine, sulfaméthoxazole-triméthoprime. Les corticoïdes généraux, uniquement après traitement antiparasitaire, permettent de diminuer l'inflammation vitréenne et l'œdème rétinien.

CATARACTE

Opacification du cristallin. On distingue plusieurs types de cataractes :

1. Liée à l'âge, vers 75-80 ans. Elle représente l'immense majorité des cas.
2. Myopique, liée à de très fortes myopies supérieures à 10 dioptries, vers 50-60 ans.
3. Métabolique : diabète, cataracte parathyroïdienne, galactosémie du nourrisson.
4. Acquise après un traumatisme oculaire, une affection oculaire grave (détachement de rétine, uvéite chronique, chirurgie du vitré).
5. Iatrogène : corticothérapie prolongée (locale [2 gouttes/j pendant 1 an] générale [plus de 0,3 mg/kg pendant 1 an]), radiothérapie de l'orbite.
6. Congénitale, isolée ou associée à d'autres malformations oculaires ou cardiaques en particulier.

Diagnostic

Baisse d'acuité visuelle lente (plus de loin que de près), perte de la vision des contrastes, éblouissement, diplopie monoculaire. À l'aide de l'ophtalmoscope, il est difficile d'éclairer la rétine qui est vue à travers un brouillard. Si la cataracte est totale, la pupille est brune, voire blanche (signe encore plus net en dilatant la pupille).

Traitement

Uniquement chirurgical : aucun traitement médical, local ou général n'est efficace. L'intervention est indiquée chaque fois que la gêne fonctionnelle est incompatible avec une vie normale. Le geste chirurgical est actuellement effectué en ambulatoire, sous anesthésie locale par injection péri-oculaire ou par un simple collyre. À travers une ouverture cornéenne de 2 à 3 mm, l'enveloppe du cristallin est ouverte ; le contenu du cristallin est émulsifié par ultrasons, puis aspiré. Un cristallin artificiel souple ou à mémoire de forme est logé dans l'enveloppe. La puissance dioptrique de l'implant est calculée par échographie biométrique préopératoire. La tolérance de ces implants à long terme semble très bonne (recul de 30 ans pour certains matériaux).

La récupération de l'acuité et du champ visuel est excellente, les complications très rares (1 % des cas) : infection, hémorragie, rejet d'implant, détachement de rétine, œdème maculaire ou cornéen. La capsule cristallinienne (enveloppe) laissée en place s'épaissit avec le temps (en 1 à 10 ans), et secondairement, une ouverture capsulaire par laser YAG à la lampe à fente est nécessaire.

GLAUCOME

Cause fréquente de cécité. Le plus souvent primitif et de cause indéterminée (facteur familial). Parfois secondaire à un traumatisme, une uvéite, une hémorragie, ou une tumeur intra-oculaire. Parfois congénital, volontiers bilatéral, souvent rebelle au traitement. Distinguer les formes à angle fermé et celles à angle ouvert.

I. GLAUCOME AIGU À ANGLE FERMÉ

Urgence ophtalmologique. Maladie conditionnée par une anomalie anatomique souvent bilatérale de l'angle irido-cornéen, beaucoup trop étroit, et dont la fermeture déclenche la crise, qui elle est le plus souvent unilatérale.

Attention ! N'importe quel mydriatique instillé dans un œil ayant un angle irido-cornéen susceptible de se fermer peut déclencher une crise de glaucome aigu, de

même que les traitements généraux atropiniques (atropine, antispasmodiques, antidépresseurs tricycliques, certains bronchodilatateurs...).

Diagnostic

Basé sur :

1. La douleur oculaire et orbitaire très intense, irradiant à l'hémi-crâne, souvent accompagnée de nausées.

2. L'œil rouge, la cornée trouble, la chambre antérieure peu profonde, la pupille en mydriase aréflexique, mal visible à travers une cornée trouble ; le fond d'œil n'est pas visible.

3. La perte de la vision de l'œil percevant à peine la lumière à travers un brouillard très dense.

4. L'élévation de la tension oculaire constatée par la palpation bidigitale par comparaison avec le côté opposé, et confirmée par la tonométrie en lampe à fente ; normalement inférieure à 20 mmHg, elle peut atteindre 60 à 80 mmHg pendant la crise.

5. La fermeture de l'angle irido-cornéen à la gonioscopie pratiquée à l'aide de la lampe à fente et d'un verre à trois miroirs.

Principales complications

1. Atrophie optique et cécité si la tension n'est pas ramenée à la normale dans les heures qui suivent le début de la crise.

2. Risque de glaucome aigu controlatéral.

Traitement

1. Injection IV de 500 mg d'acétazolamide ; 15 minutes plus tard, instillation toutes les 10 minutes de collyre à la pilocarpine à 2 % dans l'œil malade jusqu'à obtention du myosis salvateur (qui survient en général dans l'heure qui suit) ; puis pilocarpine toutes les 4 heures dans les deux yeux et acétazolamide per os.

2. En cas d'échec, perfusion de mannitol en milieu hospitalier.

3. Au décours de la crise, la tension s'étant normalisée, très vite une intervention chirurgicale ou plus souvent par laser, bilatérale, est réalisée : un petit trou dans l'iris équilibre la pression entre avant et arrière de l'iris, et permet alors d'agrandir l'angle irido-cornéen.

II. GLAUCOME CHRONIQUE À ANGLE OUVERT

Quatre-vingts fois plus fréquent que le précédent. L'existence d'un glaucome chronique à angle ouvert ne contre-indique en aucun cas l'emploi des médicaments atropiniques par voie locale ou générale, car il n'y a aucun risque de crise aiguë par fermeture de l'angle qui est large et donc ouvert.

Diagnostic

Difficile en raison de sa latence : le globe oculaire garde un aspect normal.

Basé sur :

1. L'augmentation de la tension oculaire, moins marquée que dans le glaucome aigu, toujours vérifiée au tonomètre (pratiquer une courbe de tension pour déterminer à quelles heures du jour ou de la nuit, la tension est la plus perturbée) ; cette tension oculaire glaucomateuse oscille entre 20 et 30 mmHg en moyenne.

2. Les troubles visuels : l'hypertonie oculaire altère le champ visuel paracentral, l'acuité visuelle est conservée au début. Le trouble n'est

ressenti par le patient que lorsque l'altération du champ visuel approche le point de fixation, ce qui correspond à un stade déjà avancé. C'est dire l'importance de la prise systématique de la tension oculaire à partir de 40 ans.

3. L'altération de la papille au fond d'œil qui est à la fois atrophiée et excavée (signe précoce, alors que le champ visuel n'est encore que peu ou pas perturbé).

4. L'examen de l'angle irido-cornéen qui est ouvert, non susceptible de se fermer.

Principales complications

Atrophie optique progressive avec altération grave du champ visuel allant jusqu'à la cécité, le plus souvent bilatérale.

Traitement

1. Médical :

a) collyres (voir p. 104) en mono-, bi- ou trithérapie : inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (dorzolamide), analogues des prostaglandines (risque de coloration marron des iris clairs), et plus rarement pilocarpine, alpha-adrénergique présynaptique (brimonidine), adrénaline. Les bêtabloquants sont moins utilisés en raison de leurs effets généraux indésirables (asthme, bradycardie) ;

b) par voie générale : acétazolamide 250 à 500 mg/j associé à du potassium (attention aux risques d'alcalose et de lithiase rénale) ;

c) une ou deux séances de laser dans l'angle irido-cornéen permettent dans 50 % des cas de normaliser la tension oculaire pendant plusieurs années avec, ou plus rarement sans l'aide de traitement médical.

2. Chirurgical : en cas d'échec du traitement médical et du laser, trabéculéctomie ou sclérectomie (interventions fistulisantes visant à permettre l'évacuation de l'humeur aqueuse hors de l'œil, sous la conjonctive). Résultats inconstants, non pérennes, et complications.

DÉCOLLEMENT DE RÉTINE

Clivage entre les deux feuillets de la rétine. Principales causes : le plus souvent primitif, secondaire à une déchirure idiopathique de rétine, souvent sur des yeux myopes, ou après traumatisme, intervention chirurgicale (surtout cataracte). Ailleurs décollement sans déchirure : rétinopathies proliférantes (diabétique, drépanocytaire), tumeur, inflammation de la rétine ou de la choroïde.

Diagnostic

Basé sur :

1. La perte d'un secteur de champ visuel, sous forme d'un voile qui s'étend rapidement ; l'acuité visuelle est conservée tant que la macula n'est pas soulevée.

2. L'examen du fond d'œil (après dilatation maximale). La lueur pupillaire n'est pas uniformément orangée mais grisâtre dans les secteurs où la rétine est décollée. L'ophtalmoscopie et l'examen au verre à trois miroirs montrent la poche de soulèvement rétinien, et les déchirures (à l'origine d'un décollement idiopathique, post-traumatique) ou les tractions des rétinopathies proliférantes. Ailleurs, présence d'une tumeur ou d'une inflammation causale.

Principales complications

Perte définitive de la vision en l'absence de traitement, risques de cataracte, de glaucome ou d'atrophie du globe à long terme.

Traitement

1. Uniquement chirurgical en cas de décollement avéré, idiopathique ou post-traumatique, ou par rétinopathie. Il vise à obturer les déchirures de la rétine le plus souvent sous anesthésie loco-régionale : indentation sclérale (par éponge ou sangle de silicone), cryo-application sclérale visant à obtenir une cicatrice adhérente entre les deux feuillets, vitrectomie au microscope (pour supprimer les tractions vitréennes), injection endoculaire de gaz expansible ou, dans les formes sévères, d'huile de silicone. Des récurrences sont possibles, nécessitant des interventions itératives pour obtenir la guérison. Les échecs ne sont pas rares.

2. Traitement préventif : l'examen systématique au verre à trois miroirs de tout myope, de tout opéré de cataracte, de tout œil traumatisé, de tout patient se plaignant de mouches volantes, de phosphènes, d'éclairs, permet de déceler les déchirures rétinienues avant qu'elles n'aient entraîné le décollement de la rétine. À ce stade de déchirures sur rétine à plat, un traitement ambulatoire par photocoagulation au laser à l'argon permet d'encercler les déchirures et d'éviter le décollement de la rétine dans l'immense majorité des cas.

DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE

Fréquence : 2 à 5 % après 70 ans. Cause inconnue. Facteurs de risque identifiés : hypertension artérielle, tabagisme, exposition aux rayonnements ultra-violets, incidence familiale. Bilatérale, elle altère la vision centrale (lecture, détails), mais pas la vision périphérique (vision des contours et silhouettes conservée).

I. FORME ATROPHIQUE DITE SÈCHE

La plus fréquente (80 % des cas). Marquée par une disparition progressive en quelques années des cellules maculaires.

Diagnostic

1. Baisse lentement progressive et importante de l'acuité visuelle centrale avec déformation des lignes imprimées.

2. L'examen du fond d'œil montre une plage centrale décolorée, liée à l'atrophie maculaire, parfois secondaire à des dépôts (drusen).

Traitement

Absence de tout traitement curatif. Certains caroténoïdes (lutéine, xanthine) pourraient la ralentir. Un espoir : les cellules souches.

II. FORME NÉOVASCULAIRE DITE HUMIDE

Plus rare (20 % des cas). Marquée par la formation de dépôts rétiens (drusen) augmentant progressivement en taille et en nombre, puis par l'apparition d'une néovascularisation d'origine choroïdienne, menaçant d'œdème et d'hémorragies maculaires (encore appelée à ce stade : forme humide).

Diagnostic

La baisse de l'acuité visuelle est longtemps limitée, les lignes sont gondolées. L'examen du fond d'œil, la tomographie optique en lumière laser cohérente, l'angiographie (fluoresceïne et vert d'indocyanine)

permettent de déceler l'apparition et l'extension de la néovascularisation, avant qu'elle ne saigne.

Traitement

Les néovaisseaux sont photocoagulés par laser s'ils ne siègent pas au centre de la macula. Les lésions centro-maculaires sont difficiles à traiter : le laser est trop destructeur. La photothérapie laser guidée par un produit de contraste (vertéporphine intraveineuse) permet en plusieurs séances une coagulation, hélas souvent atrophiante. Les injections intravitréennes d'anticorps monoclonaux anti-facteurs de croissance endothéliaux permettent une régression d'un à quelques mois, doivent être répétées, mais n'évitent pas toujours l'atrophie finale.

RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

Elle survient au cours du diabète insulino- ou non insulino-dépendant. Actuellement, après 10 ans de diabète, un patient sur deux est atteint d'une rétinopathie bilatérale. Le mauvais contrôle de l'équilibre glycémique augmente considérablement la fréquence des rétinopathies et leur gravité, d'où l'intérêt du dépistage précoce du diabète et de la rétinopathie chez tout patient diabétique, ainsi que d'une équilibration des plus rigoureuses du diabète tout au long de la vie.

Diagnostic

Longtemps asymptomatique, elle doit donc être dépistée par un examen du fond d'œil ou une rétinographie annuels.

1. La rétinopathie non proliférante associe à des degrés divers :

a) des micro-anévrismes rétinien (petits points rouges arrondis visibles à l'ophtalmoscope). L'angiographie IV à la fluorescéine décèle les plus petits et les fuites d'œdème qu'ils occasionnent ;

b) des dilatations capillaires qui ne sont visibles qu'en angiographie, ainsi que des petits territoires de non-perfusion capillaire, volontiers marqués par un nodule cotonneux ;

c) des hémorragies punctiformes ou en flammèches ;

d) un œdème rétinien issu des micro-anévrismes et des capillaires dilatés. Il altère la vision quand il se propage vers le centre maculaire. S'il dure (> 6 mois), il détruit les cellules maculaires ;

e) des exsudats durs qui apparaissent là où l'œdème est important et durable. Ils risquent de détruire la macula s'ils l'atteignent.

2. La rétinopathie devient proliférante lorsque l'ischémie occupe des secteurs rétinien confluents et étendus. Elle entraîne une prolifération gliovasculaire envahissant le vitré par de grands voiles qui y provoquent des hémorragies, des décollements de rétine par traction. Elle menace alors de cécité complète.

Traitement

1. La photocoagulation au laser argon ou diode vise à détruire les zones de fuite (microanévrismes, capillaires pathologiques) pour faire régresser œdèmes et exsudats, et les zones d'ischémie pour faire régresser ou prévenir les néovaisseaux.

2. Les cryoapplications sous anesthésie locale sont utilisées quand le laser ne passe plus à travers les milieux opaques (cataracte, ou surtout vitré hémorragique d'une rétinite proliférante).

3. La chirurgie endoculaire (vitrectomie, coagulation endo-oculaire, section des proliférations) est réservée aux rétinopathies proliférantes ayant saigné dans le vitré ou qui menacent de décoller la rétine.

RÉTINOPATHIE HYPERTENSIVE

L'hypertension artérielle est responsable de deux types de rétinopathie selon qu'elle survient chez un sujet aux artères antérieurement saines, ou chez un sujet âgé porteur d'artériosclérose.

Diagnostic

1. Chez le sujet jeune :

a) le premier signe est le rétrécissement du calibre artériel qui peut être segmentaire et focal, ou porter sur tout l'arbre artériel ;

b) puis surviennent les signes de *décompensation* : nodules cotonneux (dysoriques) témoins de nécrose fibrinoïde des artéioles précapillaires (petits exsudats superficiels blancs, cotonneux), hémorragies en flammèches, décompensation œdémateuse avec apparition d'exsudats durs, le plus souvent en étoile maculaire ; survient alors une baisse d'acuité visuelle ;

c) à un stade plus évolué, œdème papillaire, le plus souvent congestif, qui doit toujours faire craindre la survenue d'une encéphalopathie hypertensive. La tension de l'artère centrale de la rétine (TACR) diastolique (normale = 40 mm d'eau.) est très élevée. Dans certains cas, des signes d'ischémie choroïdienne apparaissent : nodules d'Elschnig, voire décollement de rétine transsudatif (plus fréquent en cas d'éclampsie).

Seul le contrôle de l'hypertension artérielle peut amener la rétinopathie ; l'arbre artériel restera rétréci. Exsudats, hémorragies, œdème papillaire disparaissent totalement, s'accompagnant d'une récupération visuelle.

2. Chez le sujet âgé : l'arbre artériel scléreux ne peut se rétrécir, ou alors que de façon très focalisée. En revanche, les signes du croisement artérioveineux sont nets (l'artère rétinienne écrase la veine sous-jacente au niveau de leur croisement, ralentit le courant veineux, et peut entraîner une thrombose veineuse). Les hémorragies en flammèches sont fréquentes. L'œdème et les exsudats sont rares. Là encore, la mesure de la tension de l'artère centrale de la rétine confirme le diagnostic dans les cas douteux.

RÉTINOPATHIES MÉDICAMENTEUSES

Observées surtout avec les antipaludéens de synthèse.

Diagnostic

1. Maculopathie avec images angiographiques typiques en œil-de-bœuf.

2. L'électrorétinogramme couplé à l'électro-oculogramme permet de découvrir les signes électriques, avant l'apparition de la baisse d'acuité visuelle, qui n'est pas toujours réversible à l'arrêt du traitement. Surveiller la vision des couleurs et le champ visuel central.

3. Rétinopathie cristalline au tamoxifène, à la canthaxantine, à l'interféron alpha.

ŒDÈME PAPILLAIRE PAR HYPERTENSION INTRACRÂNIENNE

Œdème pur, isolé, longtemps sans retentissement fonctionnel, ni sur l'acuité visuelle, ni sur le champ visuel (sauf augmentation de la tache aveugle). Bilatéral, d'apparition retardée par rapport à l'hypertension intracrânienne, évolue en l'absence de traitement étiologique vers une atrophie optique et la cécité. Il contre-indique la pratique d'une ponction lombaire. Il régresse complètement avec la cure de l'hypertension intracrânienne, lorsqu'elle survient avant le stade d'atrophie.

Diagnostic

Ophtalmoscopique : la papille a des bords flous, saillants, avec coude des vaisseaux, volontiers entourés d'hémorragies péri-papillaires.

NEUROPATHIES OPTIQUES INFLAMMATOIRES

Ces lésions sont volontiers unilatérales, parfois bilatérales. Elles peuvent être liées à une sclérose en plaques, une infection méningée, une maladie virale (oreillons, rougeole, grippe), une vaccination, une maladie de Lyme.

Diagnostic

1. Douleurs rétro-oculaires à la mobilisation du globe, avec retentissement majeur sur le champ visuel et l'acuité visuelle (fréquence d'un grand scotome central intense).

2. Au fond d'œil, la papille peut être œdémateuse, ou normale surtout en cas de sclérose en plaques (névrite optique rétrobulbaire).

NEUROPATHIE OPTIQUE ISCHÉMIQUE

Les causes les plus fréquentes d'ischémie aiguë sont les accidents emboliques (sténose carotidienne, cardiopathie emboligène), la maladie de Horton. Les formes chroniques sont liées à l'athérosclérose et la syphilis tertiaire.

Diagnostic

Gros déficit fasciculaire aigu au champ visuel, avec baisse d'acuité visuelle en rapport. Au fond d'œil : œdème papillaire blanc ischémique, très caractéristique. Lorsque toute la papille est touchée, l'œil est aveugle.

NEUROPATHIES OPTIQUES TOXIQUES ET MÉTABOLIQUES

Principaux toxiques incriminés : alcool, tabac, éthambutol, alcool méthylique, dérivés du benzène, plomb. Causes métaboliques (rares) : carence en vitamine D, diabète, troubles endocriniens de la grossesse, de la lactation.

Diagnostic

Le déficit est bilatéral, symétrique et touche surtout le champ visuel central. La vision des couleurs est très perturbée. La papille est le plus souvent normale au début, pour devenir atrophique au bout d'un mois. L'évolution est le plus souvent favorable (guérison lors du sevrage).

NEUROPATHIES OPTIQUES COMPRESSIVES OU INFILTRANTES

Compression par une tumeur frontale, une tumeur orbitaire (méningiome du nerf optique, métastases orbitaires, lymphangiome), ou infiltration par un gliome du nerf optique, en particulier chez l'enfant (neurofibromatose).

HÉTÉROPHORIE

Lorsque l'équilibre musculaire oculomoteur est parfait, les axes visuels des deux yeux sont dirigés sur le même objet, la fixation binoculaire peut être maintenue sans effort, quelle que soit la distance du point fixé : c'est l'orthophorie. Mais parfois, les yeux sont maintenus sur le point fixé par un effort de fusion : il y a hétérophorie, corrigée par le « réflexe de fusion ».

Diagnostic

1. Céphalées diffuses, diplopie passagère, tout signe augmentant en fin de journée ou à la fatigue.

2. À l'examen, les yeux du patients fixant un objet, on couvre et découvre alternativement un œil ; si l'un des deux yeux dévie, il y a hétérophorie ou strabisme.

Traitement

1. Correction d'un vice de réfraction souvent cause de l'hétérophorie.

2. Exercices orthoptiques.

STRABISME CONCORDANT

Le plus souvent idiopathique. Divergent, ou plus souvent convergent, ce strabisme ne s'accompagne pas de diplopie, le sujet (le plus souvent un enfant) neutralise l'image transmise par l'œil dévié, ou neutralise alternativement l'image de chaque œil. Cette neutralisation peut entraîner une baisse profonde de l'acuité visuelle de l'œil neutralisé (amblyopie qu'il faut rééduquer).

Diagnostic

1. Basé sur :

a) la déviation d'un globe par rapport à l'autre, demeurant à peu près constante dans les diverses positions du regard ;

b) l'absence plus ou moins complète de vision binoculaire.

Attention ! Si c'est toujours le même œil qui fixe, l'autre est probablement très amblyope.

2. Toute constatation de strabisme conduira à un examen ophtalmologique détaillé visant à éliminer une cause organique, heureusement rare du strabisme (anomalie congénitale, cataracte opérable, tumeur, en particulier rétinoblastome).

Traitement

1. Le traitement optique doit apporter une correction totale des anomalies de la réfraction après examen sous atropine ou collyre Skiacol. Aux verres de lunettes peuvent être associés des verres prismatiques qui dévient l'image et compensent la déviation du globe oculaire, ou des verres partiellement obturants.

2. Le traitement orthoptique lutte contre l'amblyopie (par pénalisation optique du bon œil), vise à rétablir la vision binoculaire, ce qui permet souvent de corriger une déviation modérée.

3. Le traitement chirurgical se propose de rétablir le parallélisme des axes oculaires trop déviés. Il sera complété en post-opératoire par un traitement orthoptique. Il faut opérer tôt, entre 3 et 7 ans, pour espérer retrouver une vision binoculaire. Si l'on opère plus tard, le bénéfice sera essentiellement esthétique.

STRABISME PARALYTIQUE

Diagnostic

Basé sur :

1. La déviation d'un globe par rapport à l'autre varie dans les diverses positions du regard : elle est maximale quand le sujet regarde du côté du muscle paralysé.

2. Une diplopie majeure accusée par le malade.

Traitement

1. Étiologique quand il est possible.

2. Symptomatique avec suppression de la diplopie par :

a) port d'un verre opaque sur l'œil le moins bon ;

b) rétablissement de la vision binoculaire à l'aide de verres prismatiques et de rééducation orthoptique ;

c) traitement chirurgical des séquelles fixées après 6 mois ou 1 an.

Tsunami

Stomatologie

par H. Szpirglas et S. Haddad-Roche

DENTITION ET DENTURE

La dentition est la formation et l'éruption des dents. La denture constitue l'arcade dentaire permanente ou définitive. Elle comprend 32 dents.

I. DENTS TEMPORAIRES

Syn : dents de lait. Font leur éruption entre 6 et 30 mois, à raison d'un groupe de dents tous les 2 mois, d'abord les incisives centrales du bas. La denture temporaire (dents de lait) est complète à 2 ans et comprend 20 dents.

La poussée dentaire peut être douloureuse et justifier la prescription d'antalgiques mineurs (paracétamol) ; on peut observer une inflammation gingivale et quelquefois un kyste pré-éruptif violacé. Il ne faut pas imputer trop facilement un épisode infectieux ou fébrile du nourrisson à une poussée dentaire : le risque est de négliger une otite ou une infection profonde.

II. DENTS PERMANENTES

Les 28 premières dents font leur éruption entre 6 et 12 ans.

L'éruption des quatre dents de sagesse entre 18 et 25 ans peut se compliquer d'accidents inflammatoires ou infectieux le plus souvent bénins (péricoronarites) ; ils sont accompagnés d'otalgies trompeuses.

TROUBLES DE LA DENTITION

Peuvent porter sur le nombre, la forme, la teinte ou la disposition des dents.

1. Agénésie dentaire. Banale pour l'incisive latérale supérieure et les dents de sagesse. L'agénésie multiple voire totale (anodontie) est un élément de plusieurs syndromes polymalformatifs.

2. Dents surnuméraires. Souvent conoïdes et de petite taille (grain de riz).

3. Dysplasie de Capdepont. Syn : dentine opalescente héréditaire. La plus commune des dentinogenèses imparfaites : la dentine s'use rapidement pouvant entraîner la disparition de la couronne.

4. Dyschromies dentaires :

a) superficielles : enduits tabagiques, tartre, thé sont éliminés par le détartrage et le polissage. Chez l'enfant des enduits noirâtres peuvent être observés attribués à des productions bactériennes ;

b) dans la masse de l'émail (taches blanches dystrophiques) ou dans la masse de la dentine : colorations professionnelles par le cadmium, le fer, le cuivre, dents roses des suffusions hémorragiques, dents mortifiées grises ou jaune brun ; dents jaunes des tétracyclines.

MALOCCLUSIONS ET MALPOSITIONS DENTAIRES

Syn : déformations des arcades dentaires. L'analyse des lésions et leur prise en charge thérapeutique sont du domaine spécialisé de l'orthodontiste.

Diagnostic

Basé sur les rapports d'occlusion des premières molaires permanentes dans le sens antéro-postérieur, complété par la description des

rapports d'occlusion au niveau des canines permanentes et des incisives centrales (entre 6 et 12 ans, mais aussi chez l'adulte).

Principales variétés

1. *Prognathie mandibulaire* : l'articulé est inversé et les incisives supérieures sont en retrait des incisives inférieures ; diagnostic possible dès 2 ans.

2. *Articulé bout à bout* : les incisives entrent en contact par leurs bords libres.

3. *Latérogathie* : déviation latérale plus ou moins importante de la pointe du menton par asymétrie de l'os mandibulaire, hypertrophie ou atrophie d'un segment mandibulaire, souvent un condyle.

4. *Rétrognathie* : le décalage des maxillaires donne un aspect de petit menton.

5. *Dysharmonie dento-maxillaire* : disproportion entre la taille des dents et les dimensions des bases maxillaires avec manque de place pour les dents sur les arcades. Indication d'ablation d'un germe dentaire ou germectomie au niveau des prémolaires (vers 10/11 ans) ou des dents de sagesse en fin de traitement orthodontique.

6. *Béance* : espace entre deux groupes dentaires antagonistes lors de l'occlusion. Elle peut être de cause dentaire, alvéolaire ou osseuse ; la persistance d'une déglutition infantile avec interposition de la langue entre les arcades dentaires est souvent responsable de béance incisive. Traitement par rééducation linguale.

7. *Diastème* : espace entre deux dents voisines. Normal pour la denture lactéale. Le diastème inter-incisif est souvent dû à l'insertion du frein labial, repli muqueux ou fibromuqueux reliant la lèvre à la gencive. Le traitement est chirurgical (frénectomie entre 7 et 10 ans). La frénectomie du frein lingual entre la face ventrale de la langue et le plancher buccal, est indiquée dans le cas des freins courts ou hypertrophiés, entraînant une gêne fonctionnelle chez les nouveau-nés (ankyloglossie).

CARIE DENTAIRE

Processus infectieux favorisé par la mauvaise hygiène buccale, les états pathologiques débilissants, les erreurs alimentaires, sucres mous et collants, tout ce qui participe à la constitution et à la permanence de la plaque dentaire.

Diagnostic

1. L'atteinte carieuse superficielle limitée à l'épaisseur de l'émail débute au fond des sillons occlusaux et peut bénéficier d'une obturation prophylactique.

2. La carie de la dentine ou ivoire, plus profonde, est révélée par une sensibilité au chaud, au froid, au sucré.

3. L'atteinte pulpaire aiguë ou pulpite occasionne des douleurs intenses (rage de dent), enfin la pulpite chronique aboutit à la nécrose pulpaire, point de départ des infections d'origine dentaire.

Traitement

1. Prophylactique : complémentation en fluor (voir Fluoroprophylaxie dentaire, p. 164), dès le premier biberon du nourrisson et jusqu'à l'institution d'un brossage correct pour éliminer la plaque dentaire, de

préférence avec un dentifrice fluoré ; il se poursuit par le respect de l'hygiène alimentaire.

2. Curatif avec ou sans soin de la pulpe : excision des tissus durs cariés et leur remplacement par une obturation dentaire, amalgame (utilisation restreinte pour limiter la pollution par le mercure), ciments, matériaux composites, incrustations métalliques (inlay). Les couronnes prothétiques servent à la reconstitution des dents très délabrées.

3. La dévitalisation (ou pulpectomie) est indiquée dans les caries profondes avec atteinte pulpaire. Elle supprime après nécrose chimique, ou sous anesthésie locale, la pulpe dentaire coronaire et radiculaire. Elle est suivie de l'obturation canalaire par une pâte antiseptique permanente. En cas de mortification et d'infection pulpaire, la trépanation de la couronne avec ouverture de la chambre pulpaire suffit à calmer la douleur ; mais elle doit être suivie de la désinfection des canaux et de l'obturation radiculaire.

TRAUMATISMES DENTAIRES

Les incisives et les canines sont les plus exposées. Le traumatisme peut aller de la fracture coronaire ou radiculaire avec fracture de l'os alvéolaire à l'expulsion complète de la dent, quelquefois à son ingression totale dans l'os soutenant la dent.

I. FRACTURES DENTAIRES

1. *Fractures coronaires.* La fracture peut être partielle sans mise à nu de la pulpe. La dent est douloureuse, sensible au froid et au chaud. Le traitement consiste en une reconstitution coronaire avec une surveillance de la vitalité pulpaire. Lorsque la fracture intéresse la pulpe, le traitement radiculaire avec obturation canalaire s'impose.

2. *Fractures radiculaires.* Le cliché rétro-alvéolaire précise le siège du trait de fracture : s'il passe par le tiers cervical, la conservation dentaire est possible après pulpectomie et traitement canalaire ; s'il passe par le tiers moyen ou apical, la dent est à extraire. Un implant sera envisageable.

II. LUXATIONS DENTAIRES

1. *Luxation partielle.* La dent est mobile dans son alvéole mais reste sur l'arcade. L'examen radiographique révèle un élargissement desmodontal important. Une contention à l'aide d'attelles collées ou de ligatures métalliques est suffisante.

2. *Luxation complète.* La dent est totalement expulsée de son alvéole, quelques fois retrouvée dans le caniveau. Elle doit être conservée dans un milieu humide (sérum physiologique ou même la bouche du patient) pour une réimplantation qui doit se faire le plus rapidement possible. Une pulpectomie est réalisée et la contention de la dent réimplantée se fait par une attelle ou des fils d'acier.

GINGIVITES ET PARODONTOSE

Affections des tissus de soutien de la dent : gencive, desmodonte (ligament alvéolo-dentaire fixant la dent à l'os alvéolaire) et os alvéolaire.

Diagnostic

1. *Gingivite ou inflammation gingivale.* Œdème avec disparition de l'aspect granité, rougeur, saignement, quelquefois ulcération et nécrose. Cause locale au collet d'une ou plusieurs dents : irritation mécanique (couronne, crochet de prothèse, obturation débordante), septique, due à la présence de tartre ; cause générale (grossesse, diabète), elle est

alors plus diffuse. Elle peut aussi participer à des infections virales ou bactériennes de toute la cavité buccale, gingivo-stomatites favorisées par l'immunodépression (leucémies, SIDA).

2. *Desmodontite*. Syn : arthrite dentaire. Conséquence de l'infection gingivale puis parodontale ou de l'infection périapicale par voie pulpaire. Elle se traduit par l'impression de « dent longue » avec contact prématuré douloureux ; la douleur est exacerbée par la chaleur, calmée par le froid et retrouvée à l'examen par la percussion de la dent avec un manche d'instrument.

3. *Poche parodontale*. Perte de l'attache épithéliale de la gencive sur la dent. Aboutit à la destruction osseuse, ou alvéolyse.

Traitement

1. Dans la gingivite inflammatoire, le meilleur traitement est préventif : supprimer le tartre, équilibrer l'occlusion intercuspидienne et aligner les dents. On prescrit des topiques antiseptiques (Pyravex, Pansoral).

2. L'accès aux surfaces radiculaires avec curetage des poches peut nécessiter la levée d'un lambeau gingival (chirurgie parodontale).

3. Les gingivo-stomatites nécrotiques justifient un traitement antibiotique (association Rodogyl Birodogyl).

INFECTIONS DENTAIRES

I. PARULIE

Petit abcès gingival chez l'enfant (3 à 5 ans). Peut compliquer l'infection chronique d'une dent temporaire mortifiée. Un tampon antiseptique dans la chambre pulpaire entraîne la guérison et peut éviter une extraction prématurée.

II. PÉRICORONARITE

Infection du sac péri coronaire d'une dent de sagesse chez l'adulte jeune (20 ans). L'application de topiques antiseptiques (Pyravex) peut suffire à guérir la première poussée. Des antibiotiques sont nécessaires en cas de rechute. L'extraction de la dent est indiquée en cas de rétention par manque de place sur l'arcade.

III. GRANULOME

Infection dentaire chronique longtemps indolore. Le diagnostic est alors une découverte radiologique. Certains granulomes peuvent constituer des kystes apicaux dont le volume augmente lentement. Le traitement canalaire avec ou sans résection apicale permet la guérison et d'éviter l'extraction. L'échec ou l'absence de traitement est sanctionné par l'abcès dentaire qui soufle le périoste en regard de la dent et peut se fistuliser spontanément à la gencive.

IV. CELLULITE OU PHLEGMON PÉRIMAXILLAIRE

Peut compliquer l'abcès avec tuméfaction des parties molles, douleur intense et fièvre. Extraction de la dent et l'antibiothérapie, mais le drainage chirurgical s'impose si l'évolution n'est pas rapidement favorable. Les anti-inflammatoires sont à proscrire, en l'absence d'une antibiothérapie efficace, en raison du risque de diffusion de l'infection.

V. PHLEGMON DU PLANCHER BUCCAL

Syn : angine de Ludwig. Complique l'infection des dents inférieures. Le diagnostic est basé sur : un gonflement induré sous-mental et pelvi-buccal ; une langue difficilement mobilisable ; des troubles respiratoires sont possibles (diffu-

sion au médiastin). Le traitement repose sur une antibiothérapie et l'extraction de la dent causale ; un drainage chirurgical si ces mesures sont insuffisantes.

VI. OSTÉITE DES MAXILLAIRES

Principales causes :

1. Origine hémotogène (staphylocoque), possible chez l'enfant mais rare.
2. Iatrogéniques : radiothérapie cervico-faciale (ostéoradionécrose), traitement par bisphosphonate (impose des précautions et des traitements codifiés pour les odontostomatologistes selon que le malade doit débiter un traitement ou que celui-ci est déjà engagé).

Diagnostic

1. Tuméfaction limitée, juxta-osseuse avec un épaissement périosté, la peau en regard est rouge, évoluant vers la fistulisation. On peut noter un trismus (siège postérieur), des douleurs et une mobilité dentaire, un signe de Vincent (hypoesthésie labio-mentonnaire).

2. Au maxillaire supérieur, l'infection des molaires et prémolaires peut être responsable de sinusite, en règle unilatérale ; l'infection de la canine ou de l'incisive latérale peut être à l'origine de thrombophlébites atteignant le sinus caverneux par la veine angulaire de l'œil.

Exploration

La radiographie montre des remaniements de la trame osseuse avec aspect de microgéodes et microcondensations, puis délimitation de séquestres dévitalisés.

FOYERS INFECTIEUX DENTAIRES

L'infection dentaire chronique peut être responsable de fièvre au long cours, d'hyperleucocytose isolée et d'infections à distance. Mais même lorsqu'on découvre des foyers infectieux dentaires évolutifs, cette cause ne peut être retenue qu'après élimination de toutes les autres causes. L'infection focale bucco-dentaire serait impliquée dans 30 % des endocardites et des greffes bactériennes sur prothèses valvulaires. Les bactériémies sont déclenchées surtout par les gestes d'hygiène bucco-dentaires et détartrages, moins souvent par les extractions et actes de petite chirurgie buccale.

Le rôle des infections dentaires dans la propagation ou le déclenchement d'autres manifestations est moins bien établi.

Diagnostic

Repose sur l'inventaire des dents mortifiées et le dépistage radiographique des granulomes ou kystes péri-apicaux sur un cliché panoramique.

1. Doivent être considérées comme saines les dents dépulpées, dont le traitement radiculaire est radiologiquement parfait, dont le ligament péri-radicaire n'est le siège d'aucun épaissement et qui ne sont pas douloureuses.

2. Seules exceptions : allergie microbienne certaine, évolutive et ne pouvant relever d'aucun autre foyer, endocardite rebelle à la thérapeutique ; les implants dentaires qui doivent être considérés comme des foyers infectieux potentiels même lorsqu'ils sont apparemment bien tolérés. Ils ouvrent en effet à la flore buccale la sous-muqueuse, le périoste ou l'os des maxillaires, et leurs vaisseaux sanguins. Leur conservation sera confrontée à l'importance du risque encouru et de la qualité de surveillance.

Traitement

1. Prophylactique. Les extractions dentaires, la parodontologie, mais aussi les traitements endocanalaire impliquent une antibiothérapie prophylactique (par une ampicilline sauf contre-indication) commencée 1 heure avant et poursuivie 6 heures après chez les sujets à risque, essentiellement les sujets âgés : valve prothétique, antécédent d'endocardite infectieuse, cardiopathie congénitale cyanosante non opérée ou dans les 6 mois suivant l'intervention, transplantés cardiaques ayant développé une valvulopathie. La prophylaxie n'est plus indiquée en cas de stent coronaire.

2. Mise en état de la bouche : s'impose avant chirurgie cardiaque, greffe d'organe avec immunosuppression, ou chimiothérapie anticancéreuse. Ce temps ne dispense pas d'assurer la continuité ultérieure des mesures d'hygiène buccale et la prophylaxie des lésions carieuses et parodontales sous peine de voir ruiner les plus spectaculaires succès thérapeutiques.

3. Traitement des foyers d'infection : sauvegarder les dents accessibles à un traitement conservateur et établir une hiérarchie dans la probable responsabilité des dents considérées. Conserver des dents dont le sacrifice resterait sans résultat thérapeutique (rôle improbable dans les rhumatismes inflammatoires, certaines affections oculaires, les allergies).

**LÉSIONS PRÉ-CANCÉREUSES
DE LA CAVITÉ BUCCALE**

Ce sont surtout les kératoses ou maladies blanches de la muqueuse buccale dont la surveillance régulière permet d'instituer un traitement précoce : leucoplasies, lichen plan buccal, papillomatose orale Floride, mais aussi érythroplasie de Queyrat, chéilites glandulaires, kératoses actiniques des lèvres (rares en France, sont observées chez les montagnards, marins et agriculteurs).

Traitement

1. Les lésions à haut risque de malignité à court terme (dysplasies sévères) sont traitées comme des cancers superficiels avec des marges de sécurité en périphérie et en profondeur : exérèse au bistouri, électrocoagulation, éventuellement sous anesthésie locale.

2. Lésions moins graves : dysplasie moyenne exérèse aux limites de la lésion par photocoagulation (laser CO₂) ; la cryothérapie est insuffisante, les rétinoïdes dérivés de la vitamine A peuvent constituer un traitement adjuvant. Une surveillance clinique est nécessaire tous les 3 mois.

3. Dysplasie légère : certaines peuvent disparaître spontanément. L'exérèse est limitée à la lésion.

Dans tous les cas, une surveillance s'impose au minimum deux fois par an.

LÉSIONS ROUGES DE LA MUQUEUSE BUCCALE

Syn : stomatites érythémateuses. Principales causes :

1. Mycoses aiguës ou chroniques (voir Candidose buccale, p. 1524) : peuvent être uniquement érythémateuses ; l'examen d'un frottis sur écouvillon assure le diagnostic.

2. Érythème sous plaque prothétique : fréquent au palais ; lié surtout à la macération et à la pression, rarement à une candidose.

3. Poussées allergiques : très rares en bouche, elles associent érythème (souvent la teinte est un peu orangée) et œdème de la muqueuse ; rarement isolées, plus souvent avec un œdème facial ou une chéilite.

4. Énanthèmes des maladies bactériennes (scarlatine ou autres streptocoques) et virales (rougeole) : peuvent être purement érythémateux.

5. Maladie de Kawasaki : langue framboisée chez l'enfant (voir p. 1013).

6. Érythroplasie de Queyrat : plaque rouge veloutée, le plus souvent sans trace de kératinisation. État pré-cancéreux (1 % des cancers de la cavité buccale) caractérisé par la présence de dysplasies moyennes ou sévères.

LÉSIONS BLANCHES DE LA MUQUEUSE BUCCALE

Elles sont dominées par les leucoplasies et le lichen plan. Plus rarement, leucœdème dû à un œdème de l'épithélium, souvent tabagique, tic de mordillement avec lésions irrégulières d'arrachement de la muqueuse des joues et des lèvres.

White sponge nevus (maladie de Cannon), affection congénitale rare : larges plaques spongieux qui desquament ; dyskératose congénitale (maladie de Zinsser Engman Cole) : la kératose buccale est accompagnée d'ulcérations chroniques.

LEUCOPLASIES BUCCALES

Taches blanches le plus souvent d'origine tabagique, mais aussi par irritation locale (chimique ou physique), infectieuse, ou idiopathique. Transformation néoplasique (2 à 20 % des cas) progressive (en 10 à 15 ans) : états dysplasiques légers, modérés, sévères, enfin cancer in situ, micro-invasif, puis invasif.

Diagnostic

1. Leucoplasies homogènes : surface et couleur sont régulières. Le risque de transformation est faible.

2. Leucoplasies inhomogènes : avec des plages érythémateuses ou des sillons profonds traduisant une évolution dysplasique, avec un risque important de cancérisation.

Traitement

1. Élimination du facteur d'irritation, particulièrement difficile avec l'intoxication tabagique.

2. Diminution éventuellement de la couche kératinisée par des applications d'acide rétinoïque de la vitamine A, topique en badigeonnages (Locacid, Abérel), parfois par voie générale (acitrétine).

3. Destruction des plaques résiduelles par électrocoagulation, photo-coagulation au laser CO₂ ou cryothérapie après contrôle biopsique.

LICHEN PLAN BUCCAL

Dermatose inflammatoire bénigne, cutanée et muqueuse, caractérisée par sa lésion élémentaire, la papule (voir Lichen plan, p. 1039). Comporte un risque de transformation maligne (carcinome épidermoïde) dans les formes érosives et atrophiques après 10 ans d'évolution.

Diagnostic

1. Forme buccale classique, très souvent isolée : stries blanches dessinant un réseau. La localisation jugale bilatérale est la plus fréquente. Sur la langue, aspect en plaques, difficiles à distinguer des leucoplasies ; sur les gencives, peut simuler une gingivite inflammatoire.

2. Évolue par poussées marquées par la modification de l'aspect clinique : lésions érythémateuses, érosives, bulleuses, verruqueuses, à la longue atrophiques, quelquefois pigmentées (lichen plan nigricans).

Traitement

Lors des poussées évolutives : corticothérapie topique par bêtaméthasone en glossettes (Buccobet), pommade ou crème (Diprosone), prednisolone en bains de bouche, éventuellement par voie générale ou par immunosuppresseurs pour les formes érosives rebelles ; une surveillance régulière (tous les six mois) est nécessaire pour les formes dites quiescentes.

PAPILLOMATOSE ORALE FLORIDE

Syn : carcinome verruqueux de grade I. Âge supérieur à 50 ans. On parle de carcinome verruqueux de grade II, puis III quand apparaissent, souvent après un long temps de latence, les anomalies cellulaires dysplasiques, puis les anomalies cyto- logiques tumorales, d'abord intra-épithéliales, puis invasives.

Diagnostic

Tumeur bénigne pré-cancéreuse de la muqueuse buccale, prédominant sur les joues et les gencives, d'allure papillomateuse, s'étendant progressivement en surface. Peu de signes fonctionnels. L'évolution est lente.

Traitement

1. Formes bénignes diffuses : rétinoïdes (vitamine A).
2. Formes limitées et surtout les formes suspectes de malignité : doivent être traitées chirurgicalement.

STOMATITES VÉSICULEUSES ET ÉROSIONS POST-VÉSICULEUSES

Elles sont dominées par les causes virales : a) herpès (voir p. 772) ; b) varicelle (voir p. 796) et zona (voir p. 796) qui peuvent être rencontrés au niveau de la face, avec une éruption vésiculeuse intra-buccale ; c) virus coxsackie : le virus coxsackie A16 (syndrome pied-main-bouche, voir p. 1042) donne des ulcérations post-vésiculeuses buccales chez l'enfant, (quelques fois leurs parents), mais aussi des vésicules intactes aux extrémités des membres ; l'herpangine due à un coxsackie B donne des vésicules plutôt postérieures, sur le voile, la luette, et le pharynx.

STOMATITE HERPÉTIQUE

Infection à virus herpès de type I ou II.

Diagnostic

1. Primo-infection herpétique : habituellement inapparente chez l'enfant (vers 2-3 ans) ou chez l'adulte jeune.
2. Herpès récurrent, banal « bouton de fièvre », surtout labial : bouquet de 5 à 10 vésicules qui se dessèchent et guérissent en une semaine de jours ; l'éruption herpétique est fréquente aussi au palais, accompagnée de douleurs projetées à l'œil ou au sinus homolatéral.
3. Stomatites diffuses de primo-infection et formes diffuses récurrentes : elles sont surtout observées en cas d'immunodépression (VIH). Ces stomatites herpétiques sont fébriles. Les muqueuses, surtout les lèvres, sont œdématisées et parsemées d'érosions confluentes

en larges ulcérations superficielles. Les vésicules buccales initiales sont trop éphémères pour être observées, mais on peut retrouver un ou quelques éléments cutanés autour des lèvres ; en leur absence, on peut hésiter avec une stomatite candidosique aiguë (muguet), des aphtes, en principe moins diffus et sans fièvre ni ganglion, un zona buccal, (unilatéral) ou exceptionnellement une syphilis secondaire de type vésiculo-pustuleux.

Explorations

Sérologie de l'herpès inutile ; les examens virologiques sur frottis et milieu de transport permettent de typer le virus en cause : herpès virus de type I ou II.

Traitement

1. Chez le malade immunodéprimé, utiliser de fortes doses d'aciclovir (Zovirax 200 mg \times 3 fois par jour) ; il est utile d'associer un antibiotique à large spectre.

2. Les soins locaux comportent une désinfection par bains de bouche antiseptiques. Il faut éviter les anesthésiques topiques comme le gel de xylocaïne, en raison du risque de fausses routes alimentaires ; un bon effet antalgique est obtenu par l'utilisation de pansements gastriques ou gel Polysilane en bains de bouche.

STOMATITES BULLEUSES ET ÉROSIONS POST-BULLEUSES

Les causes sont locales (bulle isolée traumatique ou due à une brûlure) ou générales (dermatoses bulleuses, voir p. 1045). Dans ce cas, les lésions buccales peuvent être inaugurales.

I. PEMPHIGUS VULGAIRE

L'atteinte buccale est inaugurale dans plus de la moitié des cas et peut rester isolée plusieurs mois.

Diagnostic

La rupture précoce des bulles laisse une érosion d'allure déchiquetée à fond rouge violacé parfois entourée de lambeaux de muqueuse décollée. Les lésions buccales prédominent aux zones de frottement (gencives, joues, palais).

Explorations

Le diagnostic histologique avec immunofluorescence directe confirme l'atteinte des desmosomes. L'immunofluorescence indirecte (dans le sérum du malade) permet de suivre la réponse au traitement corticoïde.

II. PEMPHIGOÏDE CICATRICIELLE

L'atteinte des gencives souvent isolée en impose pour une gingivite inflammatoire desquamative. L'atteinte pluri-orificielle (les yeux) entraîne un risque de cécité.

III. ÉRYTHÈME POLYMORPHE BUCCAL

On recherche, souvent sans succès, une cause déclenchante médicamenteuse ou toxique, ou une infection virale (herpès) ou à mycoplasme.

Diagnostic

Les bulles sous-muqueuses au toit plus résistant intéressent surtout les lèvres (croûtes) et la partie antérieure de la bouche.

Explorations

L'immunofluorescence directe et indirecte sont négatives.

ULCÉRATIONS BUCCALES

1. Ulcération traumatique : en regard d'une dent cariée, d'un crochet d'appareil, après une morsure. La guérison doit être confirmée 8 jours après la suppression de la cause.

2. Ulcération isolée chronique : peut révéler une tumeur ulcérée, un carcinome épidermoïde surtout chez un patient de plus de 40 ans, alcool-tabagique. L'ulcération est alors à contours irréguliers ; les bords sont surélevés, éversés, le fond est végétant, quelquefois hémorragique ; la base est indurée et dépasse les limites de l'ulcération. (Voir tableau 209).

3. Plus exceptionnellement : chancres d'inoculation de la syphilis, de la tuberculose, de la lymphoréticulose bénigne, toujours accompagnés d'une adénopathie satellite importante.

4. Les ulcérations buccales les plus fréquentes sont les aphtes.

Tableau 209. — *Ulcérations buccales uniques.*

	FORME	BORDS	FOND	BASE
Aphte commun	Arrondie ou ovale	Réguliers Halo rouge	Plat, jaune, fibrineux	Souple
Aphte creusant	Irrégulière	Edématisés	Irrégulier, nécrotique	+/- souple
Lésion traumatique	Le plus souvent régulière	Edématisés	Fibrineux	Souple
Carcinome	Le plus souvent irrégulière	Surélevés, indurés	Végétant +/- nécrotique	Indurée, plus large que l'ulcération

APHTES ET APHTOSES

Ulcération buccale arrondie ou ovale à fond jaunâtre, entourée d'un halo rouge, habituellement isolée.

On distingue :

1. L'*aphte commun*, souvent déclenché par un contact alimentaire (noix, gruyère, fraises, figues...) et guérit en 8 jours sans laisser de trace.

2. L'*aphtose récidivante*, aphtose cataméniale précédant les règles ou sans raison apparente, qui survient 3 à 6 fois par an ou quasi permanente avec des éléments nouveaux tandis que cicatrisent les plus anciens. Un traitement prolongé par un immunomodulateur (Isoprinosine, 4 à 8 comprimés par jour) ou la colchicine (1 mg par jour) peut espacer et raccourcir les poussées.

3. L'*aphtose miliaire*, semis de plusieurs dizaines de petits aphtes et doit être différenciée d'une primo-infection herpétique.

4. L'*aphtose géante*, dont les lésions dépassent un centimètre de diamètre et dont la cicatrisation demande 3 à 4 semaines ou davantage.

5. L'*aphtose nécrotique* (syn : périadénite de Sutton). L'ulcération est à contours irréguliers ; l'œdème sous-jacent et les bords surélevés peuvent en imposer pour une tumeur ulcérée. On l'observe souvent chez les patients immunodéprimés par le VIH. La guérison est longue à intervenir, plusieurs semaines ou mois, et laisse

une cicatrice. Le traitement repose sur le thalidomide à raison de 100 mg/jour efficace en 8 jours.

6. L'*aphtose bipolaire ou multipolaire*, observée dans le cadre de la maladie de Behçet ; mais, le début de l'affection peut ne comporter que des aphtes buccaux isolés.

7. L'*aphtose chronique*, qui doit faire rechercher une réaction à un médicament, par exemple le nicorandil ou une maladie de Crohn.

DOULEUR DES LÉSIONS MUQUEUSES BUCCALES

Les gingivo-stomatites surtout ulcéreuses ou ulcéro-nécrotiques, les aphtoses, les érosions et ulcérations buccales peuvent être assez diffuses pour interdire toute alimentation et assez durables (8 à 15 jours).

Diagnostic

Les lésions tumorales buccales sont douloureuses souvent dès le stade visible le plus précoce (bannir la notion classique du caractère indolore des ulcérations tumorales). La douleur augmente avec l'infiltration tumorale. L'otalgie est surtout caractéristique des cancers de la langue.

Traitement

1. L'utilisation de gels anesthésiques doit être évitée en raison du risque de fausses routes ; on doit préférer les pansements du tube digestif (gel de polysilane) pour aider à passer les caps les plus critiques et éviter l'alimentation parentérale.

2. La douleur à type brûlure de « l'aphte isolé » peut être calmée par l'application de topiques à la fois anesthésiques et antiseptiques à l'aide d'un coton-tige.

3. Des bains de bouche antiseptiques et calmants sont utiles (voir p. 78).

4. Pour les lésions bulleuses (érythèmes polymorphes, pemphigus) et dans le lichen érosif diffus, la corticothérapie, topique ou générale est souvent nécessaire.

LÉSIONS PIGMENTÉES BUCCALES

Il faut distinguer les pigmentations ethniques des pigmentations pathologiques ou volontaires. Les lésions endobuccales coexistent habituellement avec les lésions cutanées (voir Diagnostic des pigmentations, p. 1065).

1. *Lentiginose péri-orificielle* : siège sur les lèvres, les joues, le palais. Associée à des stries des ongles dans la maladie de Laugier (femme jeune), à une polyposse intestinale dans la mélanose de Peutz-Jeghers-Touraine, maladie héréditaire à transmission autosomique dominante.

2. *Mélanose de Dubreuilh buccale* : associe des plages pigmentées de teintes différentes, de l'ocre au gris foncé ; elle peut se transformer en mélanome malin.

3. *Maladie d'Addison, hémochromatose* : pigmentations généralisées.

4. *Lichen plan nigricans* : plages pigmentées plus ou moins diffuses, surtout des joues.

5. *Pigmentations localisées* : tatouages rituels ou accidentels lors des meulages dentaires (amalgames). Plages pigmentées des gencives surtout : observées lors de l'intoxication chronique par des métaux (plomb) ou par des médicaments (chimiothérapies anticancéreuses, AZT, antipaludéens de synthèse).

6. *Mélanome* : La localisation endobuccale est rare et son évolution très sévère d'emblée.

CANDIDOSE BUCCALE

Candida albicans, saprophyte habituel de la cavité buccale, est favorisée par l'immunodépression (infection à VIH, chimiothérapie, diabète) et le déséquilibre de la flore commensale (antibiothérapie, xérostomie, prises médicamenteuses diverses).

Diagnostic

Porté par excès dans toutes les stomatites, il devrait être attesté par un examen mycologique avant traitement en cas de suspicion.

1. Candidose aiguë pseudo-membraneuse habituelle (« muguet ») : sensation de cuisson suivie d'une stomatite érythémateuse diffuse, puis apparition d'efflorescences blanchâtres plus ou moins épaisses que le raclage à l'abaisse-langue détache facilement. Discrète ou au contraire très diffuse chez les patients immunodéprimés.

2. Forme érythémateuse : les efflorescences blanchâtres restent très minimes.

3. Forme chronique : la glossite losangique médiane associe une lésion palatine en miroir, plaque ou semis de petites macules rouges. La triade candidosique peut être complétée par une perlèche.

4. Perlèche candidosique ou chéilite angulaire : la peau est rouge et fissurée avec des croûtes jaunâtres comme dans la perlèche streptococcique mais la lésion se prolonge sur la muqueuse rétro commissurale de la joue.

5. Forme hyperplasique : rare, elle constitue un granulome monilia-sique d'aspect tumoral (joue, langue), difficile à distinguer d'un carcinome. La biopsie permet le diagnostic (coloration par le PAS).

Explorations

1. Examen mycologique d'un frottis à l'écouvillon ou par raclage au niveau d'une des lésions observées.

2. Culture sur milieux appropriés : elle permet de quantifier les colonies qui poussent et d'individualiser les variétés. Le nombre de colonies obtenu par ensemencement à partir d'un écouvillon est habituellement supérieur à 100 colonies dans les mycoses buccales actives ; inférieur à 30 colonies, il correspond à la présence des levures saprophytes de la cavité buccale ; entre 30 et 100 colonies, on s'accorde à reconnaître une mycose buccale et à la traiter.

Traitement

1. Local : amphotéricine B, nystatine et fluconazole sont employés en solutions à garder en bouche avant de les avaler ou non ; gel buccal de miconazole. Des bains de bouche composés (voir p. 78) sont utiles.

2. En cas d'inefficacité : traitement par voie générale : kétoconazole (200 mg par jour), fluconazole (100 mg par jour, 7 à 15 jours). Ce traitement très actif et bien toléré est incriminé dans la sélection de souches résistantes (*Candida krusei*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*...).

GLOSSITES

1. *Langue géographique* (syn : glossite exfoliatrice en aire ; glossite exfoliatrice marginée) : plaque rouge entourée d'un liseré blanc variable tous les jours. Type particulier d'élimination, puis de renouvellement de la kératose des papilles filiformes de la langue. On la considère comme une dystrophie.

2. *Langue fissurée, langue plicaturée, langue scrotale* : présence de sillons ou fissures. Leur fréquence augmente avec l'âge. L'anomalie est asymptomatique et aucun traitement n'est nécessaire ; elles peuvent être associées à une macrochéilie et une paralysie faciale dans le syndrome de Melkersson-Rosenthal.

3. *Langue noire vilieuse ou langue chevelue* : hyperplasie avec hyperkératose des papilles filiformes, sur le dos de la langue en avant du v lingual. La couleur, variable du verdâtre au bleu ou brun noir est secondaire au développement de micro-organismes chromogènes. Facteurs favorisants : antibiothérapie, radiothérapie, usage excessif d'antiseptiques. Surinfection candidosique possible mais rare (*C. geotrichum*). Traitement : supprimer les facteurs étiologiques, décapage par brossages avec application de rétinoïdes locaux.

4. *Glossite losangique médiane* : zone dépapillée rouge, parfois mamelonnée sur la face dorsale de la langue, en avant du V lingual. Elle peut s'accompagner de taches érythémateuses en miroir sur le palais. L'infection mycosique chronique à *Candida albicans* constitue un facteur déclenchant de la lésion. Les antimycosiques ne sont pas régulièrement efficaces.

5. *Glossite de Hunter* : débute en arrière de la pointe de la langue par une plaque dépapillée mal limitée, atrophique. Glossite globale en quelques semaines, lisse, vernissée, rouge vif. Des ulcérations peuvent survenir. Observée dans les carences en fer, en vitamine B₁₂, même, en l'absence d'anémie.

6. *Macroglossie* : hypertrophie de la langue. Constitutionnelle (congénitale, trisomie 21) ou acquise (myxoédème, acromégalie, amylose, maladie de Melkersson-Rosenthal), quelquefois unilatérale (maladie de Recklinghausen, lymphangiome, hémangiome). La réduction de volume peut être chirurgicale (glossectomie partielle).

AFFECTIONS DES LÈVRES

Syn : chéilites.

I. CHÉILITE ACTINIQUE

Liée à l'exposition solaire (mer, montagne), elle affecte surtout la lèvre inférieure. Elle peut être due à la lumière artificielle (ultraviolet).

Diagnostic

Forme aiguë avec œdème et fissures, résolutive en trois ou quatre jours, à différencier d'une poussée d'herpès. Forme chronique avec atrophie de la muqueuse, kératose et inflammation glandulaire, elle constitue un état précancéreux.

Traitement

Protéger la lèvre par des crèmes écrans.

II. CHÉILITE EXFOLIATRICE

Elle s'atténue avec l'âge. La pathogénie est discutée.

Diagnostic

Desquamation persistante des lèvres chez les adolescents et les jeunes adultes. Elle coexiste parfois avec une séborrhée du visage et siège presque toujours à la partie moyenne de la lèvre inférieure : grandes squames croûteuses, qui se détachent progressivement laissant un derme rouge, fissuré, sensible.

III. CHÉILITE GLANDULAIRE

Due à l'inflammation des glandes salivaires accessoires surtout de la lèvre inférieure.

Diagnostic

La lèvre est œdématisée et douloureuse, érosive ou croûteuse, parsemée de dépressions correspondant aux conduits excréteurs dilatés. La chéilite glandulaire suppurée profonde, très rare, est une forme chronique laissant sourdre du pus. La transformation en carcinome épidermoïde est à redouter.

IV. CHÉILITE ANGULAIRE

Syn : perlèche.

Diagnostic

Inflammation chronique des commissures labiales, fissurées et douloureuses. D'origine candidosique, ou à germes banaux (streptocoque), ou mécanique, souvent liée à une perte de hauteur de l'étage inférieur de la face (édentation) avec exagération du pli commissural et macération dans la salive.

V. MACROCHÉILIE

Complique l'angio-œdème ou œdème de Quincke, ou traduit un hémangiome, un lymphangiome, une infiltration lépreuse, amyloïdique, granulomateuse, sarcoïdique ou d'une maladie de Crohn.

VI. CHÉILITE DE MIESCHER

Forme labiale isolée du syndrome de Melkerson-Rosenthal : association d'une macroglossie fissurée et une paralysie faciale uni- ou bilatérale à début progressif.

VII. SYNDROME D'ASHER

Associe une tuméfaction ferme du versant muqueux des lèvres (« double lèvre »), un goitre thyroïdien non toxique, et un œdème avec prolapsus des paupières supérieures.

HYPERTROPHIES GINGIVALES

Marginale, au collet des dents, papillaire, entre les dents ou diffuse ; elle peut être localisée à une dent ou un groupe de dents ou généralisée.

Principales causes :

1. *Congénitales* : fibromatoses gingivales, prolifération fibreuse non inflammatoire venant recouvrir les couronnes dentaires. L'évolution est en relation avec l'éruption et la présence des dents. On peut pratiquer des résections modelantes.
2. *Inflammatoires* liées à la présence du tartre, aux obturations dentaires débordantes, aux prothèses inadaptées (voir Gingivites, p. 1515).
3. *Hormonales* : pubertaires, liées à la grossesse, à la prise de contraceptifs oraux.
4. *Iatrogènes* : diphenylhydantoïne, nifédipine, ciclosporine A.
5. *Tumorales* : hémopathies malignes (leucémies aiguës, plasmocytomes), infiltration tumorale bénigne (fibrome, hémangiome, papillome) ou maligne (carcinome, sarcome).
6. *Scorbut* : rare. Les gencives sont tuméfiées et molles, saignantes ; les dents sont mobiles.

**COMPLICATIONS BUCCALES
DE LA RADIOTHÉRAPIE CERVICO-FACIALE**

1. Radiomucite : au début du traitement, érythème suivi d'œdème puis d'érosions de la muqueuse pouvant gêner l'alimentation et nécessiter la pose d'une sonde naso-œsophagienne ou même l'interruption du traitement.

2. Sécheresse buccale : souvent intense et durable, voire définitive par irradiation des glandes salivaires prises dans le volume cible. Cet inconfort est diversement apprécié selon le psychisme des patients. Traitement substitutif par salives artificielles inégalement efficace.

3. Polycaries : à développement rapide, en grande partie évitées par des applications topiques de gel fluoré.

4. Risque d'ostéoradionécrose en cas d'extraction dentaire sur un os irradié. Au début simple dénudation osseuse ; elle peut survenir plusieurs années après l'irradiation. Évolution par épisodes de suppuration itératifs. Prévention par le maintien d'une denture en bon état et couverture des extractions dentaires éventuelles par une antibiothérapie massive. Traitement au long cours par les antibiotiques (ampicilline), quelques essais d'oxygénothérapie hyperbare, mais l'échec, que traduit l'augmentation des douleurs sera sanctionné par l'hémi-résection de la mandibule.

COMPLICATIONS BUCCALES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

L'action antimitotique s'exerce sur la muqueuse buccale et provoque des érosions diffuses douloureuses, quelquefois hémorragiques en cas de thrombopénie associée. L'aplasie et plus particulièrement la neutropénie sont responsables d'ulcérations nécrotiques à différencier des aphtes géants. Elles sont dues à la sépticité de la cavité buccale et guérissent sous antibiotiques. Des manifestations allergiques peuvent intéresser la face et les lèvres ; des colorations sont décrites, violette avec le misulban, noire avec l'AZT. Les candidoses buccales sont fréquentes.

L'utilisation de bisphosphonates à hautes doses dans les métastases osseuses est responsable d'ostéites chroniques en particulier mandibulaires obligeant à des précautions particulières en cas d'infections ou d'extractions dentaires (voir Ostéites du maxillaire, p. 1516).

Traitement : bains de bouche (p. 78), palifermine (facteur de croissance des kératinocytes) ; voir Douleur des lésions muqueuses buccales, ci-dessus.

MANIFESTATIONS BUCCALES DE L'INFECTION À VIH

Quelques fois révélatrices de l'affection. L'introduction des multithérapies a fait diminuer considérablement l'observation des lésions buccales chez les patients traités. La phase asymptomatique pose le problème particulier du risque de transmission du VIH au cabinet dentaire, justifiant la nécessaire rigueur dans les mesures d'hygiène et de désinfection. On a ramené à ses justes proportions le risque de contamination à partir de patients séropositifs non reconnus car toutes les enquêtes incitent à penser que s'il existe théoriquement, il doit être extrêmement faible.

Diagnostic

1. Primo-infection : rash cutané du visage avec érythème de la muqueuse buccale et pétéchies, ulcérations douloureuses.

2. Syndrome lymphadénopathique : adénopathies de plus de 1 cm de diamètre souvent cervico-faciales ; quelquefois tuméfactions salivaires chroniques, surtout parotidiennes, par hyperplasie lymphoïde.

3. Phase symptomatique : mycoses (*Candida albicans*), infections bactériennes (gingivites ulcéro-nécrotiques extensives) aggravées par la présence de tartre et le tabagisme ainsi que par les polycaries chez les toxicomanes, infections salivaires (parotidites ou sous-maxillites suppurées), infections herpétiques (HSV), et surinfections herpétiques des gingivo-stomatites.

4. Leucoplasie chevelue (virus Epstein-Barr) : kératose des bords de la langue, n'est pratiquement plus observée depuis les multithérapies.

5. Infections à papillomavirus (verruës buccales) : leur fréquence augmente, au contraire de toutes les autres infections chez les malades traités. Elles témoigneraient d'un degré d'infection relativement léger. Traitement chirurgical par cryothérapie ou photocoagulation (laser CO₂).

6. Lésions tumorales : maladie de Kaposi, surtout au palais. À distinguer d'une ecchymose, d'un angiome, d'un botryomycome. Traitement local par électro- ou photocoagulation (laser CO₂) réservé aux lésions gênantes sur le plan esthétique ou fonctionnel. Traitement général : chimiothérapie (bléomycine, vincalécoblastine).

7. Lymphomes malins non hodgkiniens de type B, de haute malignité (voir p. 719).

8. Autres manifestations : aphtoses buccales géantes traitées par thalidomide (voir p. 333).

MANIFESTATIONS BUCCALES DES TROUBLES SANGUINS

I. AGRANULOCYTOSE

Voir Agranulocytose aiguë, p. 704.

Diagnostic

Ulcérations arrondies, nécrotiques, extensives en surface et en profondeur, nécrosant éventuellement l'os sous-jacent ; douloureuses, elles entraînent dysphagie, sialorrhée.

Évolution

Régressent sous antibiotiques ou spontanément dès la récupération d'une production de neutrophiles.

II. SYNDROMES HÉMORRAGIQUES

1. Provoqués (extractions dentaires) en cas de troubles de la coagulation (hémophilies).

2. Spontanés, à type de pétéchies ou de bulles sanglantes en cas de troubles de l'hémostase primaire (voir p. 673).

Traitement

Mettre en œuvre une hémostase locale (plaque ou gouttière spécialisée) ou tenter une simple application de colle au cyanoacrylate (Tissucol en tube ou en spray), éventuellement coller une compresse résorbable ou un pansement de fibres collagènes (Coalgan, Pangen).

III. ANÉMIES FERRIPRIVES

Voir Anémie par carence martiale, p. 667.

Diagnostic

Atrophie muqueuse avec glossite dépillée, perlèche (chéilite angulaire), fissures des lèvres et raghades périlabiales, dysphagie spasmodique avec atrophie de la muqueuse œsophagienne (syndrome de Kelly-Paterson).

IV. CARENCE EN VITAMINE B₁₂

Voir Glossites, p. 1524.

V. LEUCÉMIES AIGÜES

Surtout dans les formes monoblastiques. Les chimiothérapies sont responsables de mucites (voir p. 1527).

Diagnostic

Gingivite hypertrophique diffuse (peut masquer les dents) ; anesthésie mentonnière (par infiltration du noyau sensitif du trijumeau ou compression du nerf dentaire inférieur au trou mentonnier : signe de Vincent).

VI. RÉACTION DU GREFFON CONTRE L'HÔTE

Complication des greffes de cellules souches hématopoïétiques (voir p. 729).

Diagnostic

Éruption semblable au lichen plan buccal.

Traitement

Dans les formes érosives diffuses résistantes à la corticothérapie, l'utilisation d'immunosuppresseurs en badigeonnage des lésions peut être efficace (ciclosporine A, tacrolimus, sirolimus ou rapamycine, picrolimus), avec un risque non encore évalué de cancérisation.

XÉROSTOMIE

Syn : bouche sèche. Le déficit de la sécrétion salivaire est partiel (hyposialie) ou total (xérostomie).

1. Déficit salivaire transitoire : peur, émotion, tabac, déshydratation, toxiques ou médicaments sialoprives, les états infectieux, allergiques.

2. Déficit salivaire chronique : agénésie salivaire, radiothérapie cervico-faciale, médicaments psycholeptiques, thymoanaleptiques, antihypertenseurs, antiarythmiques, anti-ulcéreux anti-cholinergiques, syndrome de Gougerot-Sjögren, sarcoïdose, affections neurologiques, hyposialie de la sénescence.

Diagnostic

1. Préciser la durée et les variations de la sécheresse buccale, les antécédents, la notion de prise de médicaments, la recherche d'autres muqueuses sèches (œil, voies génitales, bronches).

2. Signes cliniques directs : muqueuses rouges ou blanchâtres, collantes à l'abaisse-langue, langue dépapillée, salive rare, épaisse, filante ou inexistante.

3. L'expression manuelle des glandes, parotides et sous-maxillaires, fait sourdre peu ou pas du tout de salive aux ostiums des canaux.

4. Test au sucre : un morceau de sucre placé sous la langue fond normalement en 3 à 6 minutes.

Explorations

1. Scintigraphie au ⁹⁹Tc avec et sans stimulation (citron) : voir Scintigraphie salivaire, p. 1752.

2. Selon le contexte :

a) radiographies sans préparation à la recherche d'une lithiase ;

b) biopsie des glandes salivaires accessoires (labiales), diagnostic ou élimination de lésions spécifiques (maladie de Gougerot-Sjögren, sarcoïdose).

Traitement

1. Préventif : prescription des médicaments sans effet anticholinergique, traitement précoce des infections bactériennes et virales des glandes salivaires.

2. Traitement substitutif : salive artificielle (Aequasyl, BioXtra).

3. Stimulation de la salivation : aliments acidulés, stimulation mécanique (chewing-gum), stimulation médicamenteuse par les sialagogues cholinergiques, pilocarpine, éserine, teinture de Jaborandi.

4. Prévention des complications : hygiène buccale rigoureuse, diététique (éviter les amylacés), prescriptions d'antifongiques, fluorothérapie dentaire.

HYPERSIALORRHÉE

Syn : ptyalisme. Excrétion salivaire exagérée. Causes multiples, en particulier : algies buccales, inflammations et ulcérations buccales, maladies neurologiques (maladie de Parkinson) ou psychologiques, grossesse ou intoxication (plomb).

Diagnostic

Écoulement buccal abondant ou encombrement buccal par la salive. Elle est à distinguer de l'écoulement salivaire passif en cas d'incontinence labiale, de trouble neurologique, de retard mental.

Traitement

Étiologique. Peut aussi faire appel aux atropiniques.

LITHIASÉ SALIVAIRE

Formation et migration de calculs plus ou moins calcifiés dans les glandes salivaires et leurs canaux excréteurs.

Diagnostic

1. Colique salivaire (spasme du canal lors de la migration ou du blocage d'un calcul dans la voie excrétrice) : douleur brusque lors d'un repas.

2. Hernie salivaire : la glande devient saillante, puis la tuméfaction disparaît par vidange de la salive dans la bouche.

3. Manifestations infectieuses : sialodochite, sialadénite.

Explorations

Radiographie sans préparation et sialographie lipiodolée.

Traitement

1. De la crise de colique salivaire : phloroglucinol (320 à 960 mg/j).

2. Exérèse du calcul : dépend de son siège, de sa taille, et de la symptomatologie. Dissection et incision du canal par voie endobuccale pour les calculs du canal de Wharton et du segment génien du canal de Sténon ; sous-mandibulectomie ou parotidectomie conservatrice du facial, pour les calculs plus postérieurs.

CALCINOSE SALIVAIRE

Concrétions multiples parenchymateuses bilatérales dans les parotides avec infections récidivantes. Fréquente au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren.

Diagnostic

Radiologique sur des clichés sans préparation.

Traitement

Antibiothérapie des poussées inflammatoires et lavages glandulaires par voie canalaire.

MUCOCÈLE

Syn : kyste mucoïde. Kyste salivaire contenant du mucus, développé à partir d'une glande salivaire accessoire (lèvre inférieure).

GRENOUILLETTE

Kyste rétentionnel mucoïde du plancher buccal reposant sur le muscle mylohyoïdien entre la langue et la gencive. Traitement par exérèse chirurgicale.

MÉGACANAUX SALIVAIRES

Dilatés de façon permanente. Le canal de Sténon est presque exclusivement concerné (mégasténon). Les manifestations cliniques sont mécaniques et/ou inflammatoires. Le diagnostic est radiologique.

PAROTIDOMÉGALIES

Intumescence chronique le plus souvent bilatérale des glandes parotides. Principales causes :

1. Métaboliques ou nutritionnelles : alimentation riche en amidon, dysorexies névrotiques, pré-diabète et diabète, pré-cirrhose et éthylysme, grandes malnutritions.
2. Infiltratives : syndrome de Gougerot-Sjögren, hyperplasie lymphoépithéliale bénigne (malades immunodéprimés par le VIH), sarcoïdose (syndrome d'Heerfordt, voir p. 1019).

TUMEURS DE LA GLANDE PAROTIDE

Les plus fréquentes sont les adénomes pléomorphes (tumeurs mixtes), puis les cystadénolymphomes papillaires, les adénocarcinomes, les carcinomes adénoïdes kystiques (cylindromes) ou les carcinomes épidermoïdes et muco-épidermoïdes.

Diagnostic

1. Clinique (nodule), quelquefois échographique, plus souvent sialographique ou par tomodensitométrie.
2. La variété relève de l'anatomopathologie sur la pièce opératoire de parotidectomie (pas de biopsie et éviter la ponction).
3. L'extension tumorale maligne entraîne une paralysie faciale par atteinte du VII.

Traitement

1. Parotidectomie complète, lobe superficiel et lobe profond, respectant le nerf facial pour les tumeurs bénignes (paralysie faciale transitoire), avec sacrifice du facial pour les tumeurs malignes (séquelles définitives).
2. Éphidrose auriculo-temporale ou syndrome de Frey (apparition au cours des repas d'une rougeur et d'une sudation de la région temporale) débutant 1 à 14 mois après la parotidectomie ; traité actuellement par injections de toxine botulique.

TUMEURS ET HYPERPLASIES BÉNIGNES DE LA MUQUEUSE BUCCALE

Distinguées seulement par l'examen histologique.

1. *Épulis*. Hyperplasie inflammatoire de la gencive : pédiculée et développée en profondeur dans le ligament alvéolo-dentaire, plus ou moins vascularisée. Exérèse simple. L'épulis *gravidique* apparaît vers le deuxième mois de la grossesse, évolue jusqu'à l'accouchement surtout à partir du cinquième mois et disparaît après l'accouchement. L'épulis *congénital* est une tumeur de consistance ferme de la grosseur d'un pois ou d'une cerise, appendue à la fibromuqueuse gingivale. À l'histologie, ses cellules granuleuses sont identiques à celles de la tumeur d'Abrikosoff.

2. *Tumeur d'Abrikosoff*. Tumeur bénigne sous muqueuse de la face dorsale de la langue mobile.

3. *Botryomycome*. Bourgeon charnu cicatriciel exubérant et pédiculé.

4. *Diapneusie*. Nodule pédiculé, mou puis ferme et scléreux, recouvert d'une muqueuse normale, par aspiration de la muqueuse jugale ou labiale, entre deux dents, ou au niveau d'une édentation.

5. *Papillomes*. Végétations molles rosées ou blanches et kératinisées. Les verrues buccales sont observées surtout chez les patients immunodéprimés. Elles sont contagieuses. Traitement par laser CO₂.

6. *Maladie de Heck* (syn : hyperplasie épithéliale focale). Verrues multiples chez l'enfant et l'adolescent de 3 à 18 ans. Due à un papovavirus de type HPV-13 ou -32. Une régression spontanée est possible.

7. *Kystes des maxillaires*. Généralement asymptomatiques et indolores au début ; puis la surinfection du contenu donne un tableau de cellulite. Radiographie : image lacunaire aux contours nets (kyste radiculaire ou du follicule dentaire) ou image multiloculaire (kyste épidermoïde, améloblastome). Traitement : énucléation chirurgicale.

8. *Améloblastome*. Tumeur odontogène dérivée des cellules épithéliales de l'organe de l'émail ou de la lame dentaire. Radiographie : lacune multiloculaire qui souffle l'os, amincissant les corticales. Les cloisons de refend donnent un aspect en « bulles de savon ». Tumeur localement agressive avec une tendance marquée à la récurrence en cas de traitement inadéquat. Une surveillance à long terme est nécessaire. Des transformations malignes ont été observées.

9. *Odontome*. Tumeur bénigne des maxillaires formée de tissus dentaires (émail, dentine, ciment) plus ou moins organisés. *Odontome complexe* : caractérisé par une disposition anarchique des tissus. *Odontome composé* : reproduit plus ou moins un organe dentaire.

CANCERS DE LA CAVITÉ BUCCALE

Épidermoïdes, tabaco-induits dans 90 % des cas. Localisation linguale (les plus fréquentes) : langue mobile, situés en avant du V lingual, appartenant à la cavité buccale (60 %) ; base de la langue, situés en arrière du V lingual, appartenant à l'oropharynx (30 %) ; zone de jonction linguale situés latéralement en regard du pilier antérieur (10 %).

Diagnostic

1. *Forme ulcéreuse*, la plus fréquente : bords irréguliers, indurés, surélevés parfois éversés ; fond bourgeonnant ou finement granuleux, enduits fibrineux ou débris nécrotiques. Le saignement au contact est très inconstant au début. Il existe une induration sous-jacente ou une base tumorale. L'infiltration entraîne une fixité des tissus voisins (palpation ou toucher endo-buccal). Diagnostic des ulcérations buccales, voir tableau 209, p. 1522.

2. *Forme végétante ou exophytique* : bourgeons plus ou moins épais en saillie sur la muqueuse saine. Ces tumeurs doivent être distinguées

des papillomatoses buccales (voir Lésions pré-cancéreuses de la cavité buccale, ci-dessus).

3. Forme ulcéro-végétante : bourgeon en relief creusé d'une ulcération, stade déjà avancé de l'évolution locale.

4. Forme fissuraire au niveau d'un pli (sillon pelvi-lingual, fond d'un vestibule), à distinguer d'une plaie prothétique.

5. Nodule interstitiel : rare, forme de début des carcinomes glandulaires, nés des glandes salivaires accessoires dans le palais ou le voile.

6. Formes superficielles : carcinomes intra-épithéliaux développés sur une lésion érythroplasique ou lichénienne. À distinguer des brûlures, des mycoses chroniques, de l'érythème des poussées lichéniennes (voir Lésions pré-cancéreuses de la cavité buccale).

7. Adénopathie satellite dans 50 % des cas (sous-mandibulaire, sous-digastrique).

8. Cancer des lèvres : petite lésion croûteuse pratiquement sans infiltration au début.

Explorations

La biopsie est une nécessité médico-légale avant traitement.

Traitement

1. Chirurgie d'exérèse, complétée le plus souvent par un curage ganglionnaire cervical : glossectomie partielle, pelvi-glossectomie, buccopharyngectomie transmaxillaire, glossectomie élargie avec reconstruction par lambeau myocutané.

2. Radiothérapie associée en fonction de l'envahissement tumoral. Elle est proposée en première intention avec une polychimiothérapie antimitotique dans les formes inopérables ou en cas de récurrence après chirurgie.

SYNDROME ALGO-DYSFUNCTIONNEL DE L'ARTICULATION TEMPORO-MANDIBULAIRE

Syn : SADAM. Souvent lié à des troubles de l'occlusion. Considéré comme psychosomatiques dans bien des cas.

Diagnostic

1. Ouverture buccale limitée et selon un trajet dévié, ressaut du condyle, craquements et douleurs.

2. D'éventuelles anomalies musculaires, péri-articulaires ou à distance, et les troubles comportementaux doivent rendre économes d'examen complémentaires.

Explorations

Anomalies articulaires parfois précisées par l'imagerie : tomographie pour l'os, IRM pour le ménisque.

Traitement

Reconstitution de l'articulé dentaire par meulage des pointes cuspidiennes des dents.

GLOSSODYNIES

Syn : stomatodynies. Manifestations psychosomatiques (appelées aussi dyssthésies buccales psychogènes), une fois écartés les rares brûlures buccales anémiques ou la crainte d'un carcinome qui bien souvent a motivé la consultation.

Diagnostic

1. Douleurs à type de brûlure ou sensation poivrée. Minimale ou absente le matin, la douleur s'amplifie dans la journée avec un maximum vers 17-18 heures ; elle disparaît pendant les repas et s'atténue pendant les périodes d'activité, de distraction ou de vacances.

2. Siège habituel : la langue, bords latéraux et pointe, mais aussi les gencives, les lèvres, les joues (on parle alors de stomatodynie).

3. Terrain : déprimés ou pré-dépressifs.

Traitement

Difficile : prise en charge conjointe psychothérapique et stomatologique. Les tranquillisants ou antidépresseurs sont à utiliser avec parcimonie : clonazépam 3 à 10 gouttes par jour.

SYNDROMES ALGIQUES DE LA FACE

1. Névralgie essentielle du trijumeau (voir p. 1166).

2. Névralgie du glosso-pharyngien (voir p. 1167).

3. Algie vasculaire de la face (voir p. 1166).

4. Algies atypiques : à mi-chemin des glossodynies et des névralgies faciales. Contexte psychologique plus proche de l'hystérie que de la dépression, avec toujours une localisation bien précise de la douleur, un point de départ précis et souvent une revendication à propos d'un geste chirurgical, dentaire ou prothétique ou d'un accident. La douleur sans cause cliniquement décelable est permanente et ne disparaît pas pendant les repas.

TROUBLES DU GOÛT

Syn : dysgueusies. Troubles du goût d'origine héréditaire ou acquise. Perte partielle ou totale ou perversion des goûts sucrés, salé, acide ou amer et des saveurs. Principales causes :

a) locales : lésions linguales, agénésies ou destruction des bourgeons du goût ;

b) générales : endocriniennes (diabète), métaboliques (carences nutritives), médicamenteuses, neurologiques.

GALVANISME BUCCAL

Incriminé sans preuves dans différentes affections buccales (douleurs dentaires, dysgueusies, dyskératoses, dyschromies...). Serait dû à des micro-courants électriques produits par l'existence de deux (bimétallisme) ou plusieurs métaux dans le milieu buccal (salive et électrolytes).

DYSKINÉSIE LABIO-LINGUO-MASTICATRICE

Manifestations extra-pyramidales, survenant essentiellement au cours des traitements neuroleptiques, mouvements involontaires et incessants, plus ou moins conscients, de la langue, des lèvres et des muscles masticateurs.

HÉMISPASME FACIAL

Isolé et d'allure primitive (hémispasme essentiel) ou de causes diverses, centrales (épilepsie faciale, sclérose en plaque, encéphalite) ou périphériques

(tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux ou du conduit auditif interne, post-paralytique).

Diagnostic

Contraction spontanée indolore unique ou répétée d'un muscle entier ou d'un groupe musculaire, innervé par le nerf facial (orbiculaire des paupières, muscles péri-buccaux).

Traitement

Toxine botulique.

FISTULES CERVICALES

1. *Fistules médianes*. Le trajet ou un orifice intéresse le cou :

a) fistule du canal thyroglosse par défaut plus au moins complet de résorption du tractus thyroglosse entre le foramen cæcum (base de la langue) et la thyroïde ;

b) fistules branchiales médianes dysraphiques, produites par des inclusions ectodermiques, pouvant se situer plus au moins haut sur la ligne médiane du cou.

2. *Fistules latérales* : d'origine diverse (kystes amygdaloïdes,...) peuvent être complètes faisant communiquer la lumière du pharynx avec la surface cutanée, ou borgnes pouvant s'ouvrir soit seulement du côté cutané, soit du côté pharyngé.

Le traitement de ces anomalies est chirurgical.

HÉMIATROPHIE FACIALE PROGRESSIVE

Syn : maladie de Romberg. Affection acquise rare, d'origine inconnue, isolée ou parfois symptomatique d'une sclérodémie.

Diagnostic

L'atrophie se constitue progressivement, intéressant tous les plans tissulaires d'une hémiface (épiderme, derme, hypoderme, muscles et os sous jacents). La topographie est unilatérale touchant soit le territoire d'une des branches du trijumeau, soit toute une hémiface avec atteinte du cuir chevelu (alopécie) de la cavité buccale, de l'œil, du cerveau (épilepsie). L'affection se stabilise spontanément après un temps d'évolution variable.

Traitement

Chirurgie réparatrice.

DYSOSTOSE CRANIO-FACIALE DE CROUZON

Affection héréditaire à transmission autosomique dominante (expression variable). Résulte de mutations du récepteur 2 du facteur de croissance fibroblastique (FGFR2, locus en 10q26). Des mutations du FGFR3 (locus en 4p16) ont été également retrouvées dans une forme associée à l'acanthosis nigricans.

Diagnostic

Craniosténose complexe associée à une atrophie du massif facial. Turricéphalie caractéristique avec bosse frontale médiane, exophthalmie majeure, strabisme divergent, hypertélorisme. Le nez est large et incurvé, le maxillaire hypoplasique, la voûte palatine ogivale. La cécité et l'hypoacousie sont fréquentes.

Traitement

Chirurgical (cranioplasties).

CHÉRUBISME

Syn : chérubinisme. Dysplasie osseuse, héréditaire à transmission autosomique dominante.

Diagnostic

Hypertrophie diffuse et symétrique des maxillaires et de la mandibule (avec un aspect radiologique polykystique). Les déformations apparaissent entre 1 et 3 ans, donnant un aspect joufflu. Cette forme de dysplasie évolue jusqu'à la puberté, puis survient une involution pouvant aboutir à la disparition totale des lésions.

FENTES FACIALES OU CRANIO-FACIALES

Malformations faciales congénitales, dues à des défauts de coalescence des bourgeons faciaux au cours de l'embryogenèse, isolées d'étiologie inconnue ou dans le cadre de syndromes polymalformatifs génétiques. Le siège et l'importance de la fente dépendent de la date de survenue de l'anomalie.

Diagnostic

1. *Fentes vélopalatines* : de la simple division de la luette jusqu'à la division vélopalatine étendue à la papille palatine.

2. *Fentes labio-maxillaires* (anciennement bec-de-lièvre). L'atteinte labiale va de la simple encoche jusqu'à l'ouverture complète de la lèvre et de la narine ; l'atteinte maxillaire de la simple encoche gingivale jusqu'à la fente totale atteignant en arrière la papille linguale.

3. *Fentes labio-maxillo-palatines* : association d'une fente labio-maxillaire et d'une division palatine.

Ces fentes peuvent être unies ou bilatérales, symétriques, entraînant des troubles du développement dento-maxillo-facial. Le préjudice est à la fois esthétique et fonctionnel avec troubles de la déglutition et de la phonation.

Traitement

Chirurgical. Doit être associé selon les cas aux traitements prothétique, orthodontique et orthophonique.

ANKYLOSE TEMPORO-MANDIBULAIRE

Diminution ou impossibilité de l'ouverture buccale due à une lésion fixée osseuse articulaire. La constriction permanente des mâchoires entraîne les mêmes limitations par atteinte péri articulaire, capsulaire, musculaire. Souvent post-traumatique, l'ankylose temporo-mandibulaire de l'enfant entraîne un trouble de la croissance faciale et le « profil d'oiseau ».

LUXATION TEMPORO-MANDIBULAIRE

Perte des rapports articulaires entre le (ou les) condyle(s) mandibulaire(s) et la cavité glénoïde du temporal. Le plus souvent antérieure, à la suite d'une ouverture buccale forcée (bâillement, rire) ou d'un traumatisme (coup, extraction dentaire) pouvant être associée à une fracture condylienne.

Diagnostic

Elle peut être unilatérale (ouverture buccale limitée, menton dévié du côté sain) ou bilatérale (bouche bloquée en ouverture, protrusion du menton).

Traitement

Les luxations antérieures fréquentes chez le sujet âgé édenté complet sont traitées par la manœuvre de Nélaton : abaissement des deux régions molaires inférieures par deux pouces protégés par des compresses ; le recul mandibulaire est alors spontané. Les formes anciennes ou récidivantes nécessitent un traitement chirurgical.

FRACTURES MAXILLAIRES

Isolées ou observées chez les polytraumatisés (accidents de la voie publique, accidents du travail, rixes). Trois localisations mandibulaires, souvent associées : arc mandibulaire paramédian, angle mandibulaire, condyle.

Diagnostic

1. Perte de l'engrènement occlusal des dents.
2. Déformation des contours de la face (tenir compte de l'œdème et des ecchymoses ou hématomes).
3. Points douloureux.
4. Mobilité anormale.
5. Radiographies.

Traitement

1. Orthopédique : réduction et immobilisation avec blocage inter-maxillaire (arcs métalliques et ligatures sur les dents).
2. Chirurgical avec immobilisation inter-fragmentaire par ostéosynthèse (ligatures osseuses ou plaques vissées).

FRACTURES DU MASSIF FACIAL

1. Enfoncement latéral zygomato-malaire : participation du sinus maxillaire (opacité par hémosinus) ou du plancher orbitaire (évaluer la vision binoculaire).
2. Fracture éthmoïdo-nasale avec rhinorrhée de liquide céphalorachidien.
3. Fractures horizontales avec disjonction cranio-faciale basse, sous-malaire, ou haute passant par les orbites.

Tsunami

Maladies professionnelles indemnissables

par M. Letourneux

Il existe en France deux systèmes de reconnaissance et d'indemnisation des maladies professionnelles.

TABLEAUX DES MALADIES PROFESSIONNELLES

Cette procédure est basée sur le principe de présomption d'origine. Le législateur a établi un certain nombre de conditions médicales, techniques et administratives qui définissent la maladie professionnelle indemnissable : elles doivent obligatoirement être remplies pour qu'une indemnisation soit possible et il suffit qu'elles le soient.

Ces conditions d'indemnisation sont définies dans des *tableaux* annexés au Code de la Sécurité sociale, pour les maladies professionnelles indemnissables dans le régime général de la Sécurité sociale et aux Code Rural pour celles qui le sont dans le régime agricole. Les tableaux des deux régimes sont créés et modifiés au fur et à mesure de l'évolution des techniques et des progrès des connaissances médicales, et les tableaux concernant les mêmes nuisances dans les deux régimes (général et agricole) ont été harmonisés.

Chaque tableau comporte :

a) la description des *symptômes ou lésions pathologiques* que doit présenter le sujet. Leur énumération est limitative (seules les affections décrites sont indemnissables) ;

b) le *délai de prise en charge*. C'est la durée maximale de la période séparant la cessation de l'exposition de la première constatation médicale de la maladie (et non sa déclaration). Ce délai varie selon l'affection concernée ;

c) les *travaux susceptibles de provoquer l'affection* en cause. Parfois, cette liste est limitative et seuls les travailleurs affectés aux travaux énumérés peuvent être indemnisés (c'est en particulier le cas des maladies infectieuses). Ailleurs, la liste des travaux est seulement indicative, les tâches impliquant la nuisance pourront permettre l'indemnisation, même si elles ne figurent pas dans l'énumération du tableau ;

d) certains tableaux précisent en outre une durée minimale d'exposition à la nuisance, pour que la maladie soit indemnissable.

Toute affection répondant aux conditions fixées par les tableaux est présumée d'origine professionnelle et indemnissable, sans qu'il soit besoin de faire la preuve d'une relation de cause à effet entre l'exposition à la nuisance sur le lieu de travail et la survenue de la maladie.

Contrairement à ce qui est prévu pour les accidents du travail, l'employeur n'a pas à faire cette déclaration lui-même. En effet, il n'a pas à être informé de la nature de la maladie qui a pu motiver un arrêt de travail chez un de ses employés.

En matière de maladies professionnelles, *ce sont les travailleurs eux-mêmes*, lorsqu'ils en sont victimes, qui doivent en faire la déclaration à la Caisse primaire d'assurance maladie (article L. 461-5 du Code de la Sécurité sociale) ou à la Caisse de mutualité sociale agricole, en y joignant un exemplaire du certificat médical établi par le médecin praticien. L'affection doit être médicalement constatée dans un délai maximal après la cessation de l'exposition au risque, qui marque donc le point de départ du délai de prise en charge.

Ce délai de prise en charge ne doit pas être confondu avec les délais de déclaration, de 15 jours en cas de cessation du travail et de 3 mois en cas de parution d'un nouveau tableau, ni avec le délai de prescription de 2 ans, prévu pour le droit

aux indemnités, à partir de la première constatation ou de la parution du nouveau tableau (à défaut de déclaration dans les 3 mois).

SYSTÈME COMPLÉMENTAIRE D'INDEMNISATION DES MALADIES PROFESSIONNELLES

La référence aux tableaux facilite la prise en charge des maladies y figurant, mais a le double inconvénient d'exclure la réparation des maladies qui n'y sont pas inscrites et celle des affections pour lesquelles toutes les conditions médico-légales définies dans le tableau visé ne sont pas remplies.

1. Depuis 1993, une procédure permet l'indemnisation des maladies dues au travail qui ne peuvent être prises en charge au titre d'un des tableaux des maladies professionnelles, selon les principes de reconnaissance suivants :

a) si une ou plusieurs des conditions tenant au délai de prise en charge, à la durée d'exposition ou à la liste limitative des travaux ne sont pas remplies, la maladie, telle qu'elle est désignée dans un tableau de maladies professionnelles, peut néanmoins être indemnisée, lorsqu'il est établi qu'elle est directement causée par le travail habituel de la victime. La décision en incombe au Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP). En revanche, ni la désignation des nuisances figurant en tête du tableau, ni les conditions médicales de sa reconnaissance (symptômes, évolution, examens complémentaires) ne peuvent être modifiées ;

b) une maladie caractérisée, non désignée dans un tableau, peut être reconnue d'origine professionnelle, s'il est établi qu'elle est essentiellement et directement causée par le travail habituel de la victime et qu'elle entraîne une incapacité permanente à un taux d'au moins 25 % ou le décès. Les points cruciaux sont, ici, la gravité de l'affection et la démonstration d'un lien de causalité fort avec le travail de l'intéressé.

2. Dans le cas des affections liées à l'exposition à l'amiante, il existe une procédure de reconnaissance et un fonds d'indemnisation spécifique (Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante), que l'affection soit reconnue comme d'origine professionnelle ou non.

CAS DE LA FONCTION PUBLIQUE

Les textes régissant l'indemnisation des maladies professionnelles dans le régime général de la Sécurité sociale (ou dans le régime agricole) ne s'appliquent pas aux personnels relevant de la fonction publique (fonctionnaires de l'État, employés des collectivités territoriales, hospitaliers). Ce sont les Commissions de réforme qui doivent se prononcer sur l'imputabilité au travail d'une affection contractée ou aggravée en service. Elles se réfèrent habituellement aux tableaux de maladies professionnelles, mais ce guide n'a pas de caractère obligatoire. En cas de litige, le juge administratif peut exiger du travailleur qu'il apporte la preuve du lien entre la maladie et l'activité professionnelle.

DÉCLARATION DES MALADIES À CARACTÈRE PROFESSIONNEL

Afin de permettre la révision et l'extension des tableaux de maladie professionnelle, l'article L 461-6 du Code de la Sécurité sociale impose à tout docteur en médecine de déclarer toute maladie présentant, à son avis un caractère professionnel. Le destinataire désigné de ces déclarations est l'inspecteur du travail.

Accès au détail des tableaux des maladies professionnelles auprès des Caisses primaires de Sécurité Sociale et sur le site de l'INRS
(<http://www.inrs.fr/mp>)

TROISIÈME PARTIE

**EXAMENS DE LABORATOIRE
ET TECHNIQUES
D'INVESTIGATION CLINIQUE**

Tsunami

Tsunami

Examens de laboratoire au cours des maladies bactériennes

par R. Leclercq

ISOLEMENT ET IDENTIFICATION BACTÉRIENNE

I. EXAMEN MICROSCOPIQUE

Technique

1. L'examen à l'état frais entre lame et lamelle est parfois fait pour apprécier la mobilité des germes.

2. Coloration de Gram : des frottis sont réalisés à partir de l'échantillon prélevé et colorés. Cette coloration se fait en trois temps : coloration des bactéries par du violet de gentiane, décoloration par l'alcool puis recoloration par la fuchsine (colorant rouge).

Résultats et interprétation

1. Les bactéries à Gram-négatif sont décolorées par l'alcool et recolores par la fuchsine et apparaissent roses alors que les bactéries à Gram-positif sont peu décolorées par l'alcool et restent colorées en violet.

2. Ne sont pas ou sont difficilement visibles par la coloration de Gram : *Legionella*, BK, rickettsies, tréponèmes, leptospires, *Chlamydia*, mycoplasmes, *Tropheryma whipplei* (bactérie de la maladie de Whipple).

3. Nécessitent une coloration spéciale (coloration de Ziehl-Neelsen) : mycobactéries.

II. CULTURES BACTÉRIENNES

Technique

Les milieux de culture utilisés sont des extraits de viande sous forme de bouillons ou de géloses. Ils peuvent être supplémentés en supplément nutritif (sang de cheval, de mouton, sang cuit, polyvitamines...) pour la recherche de bactéries exigeantes en facteur de croissance ou être rendus sélectifs pour la recherche de bactéries pathogènes dans les produits biologiques contaminés par une flore commensale (par exemple, les bactéries responsables de diarrhées dans les coprocultures, les *Legionella* dans les sécrétions pulmonaires).

Résultats et interprétation

1. La plupart des bactéries poussent en 24 heures sur les milieux usuels ; 24 heures supplémentaires sont nécessaires pour l'identification bactérienne qui est basée sur la mise en évidence de caractères biochimiques.

2. Certaines bactéries ne croissent que sous une atmosphère particulière (absence d'oxygène pour les anaérobies, enrichissement en gaz carbonique pour le gonocoque, certaines brucelles, *Campylobacter*, *Helicobacter*, certains *Haemophilus*...).

3. Des techniques basées sur l'identification d'antigènes bactériens ou d'acides nucléiques ou du profil protéique en spectrométrie de masse permettent de raccourcir le délai d'identification à quelques heures.

4. L'identification biochimique d'un germe est parfois complétée par une identification antigénique grâce à des immuns-sérums (réaction d'agglutination le plus souvent) : par exemple, identification antigénique d'une salmonelle.

III. INOCULATION À L'ANIMAL DE LABORATOIRE

Elle n'est presque plus pratiquée. La présence de toxine botulinique dans un aliment peut se rechercher en laboratoire spécialisé par injection à un lot d'animaux protégés ou non par des antisérums spécifiques.

IV. AMPLIFICATION GÉNÉRIQUE BACTÉRIENNE

Plusieurs techniques d'amplification génique existent dont la plus connue est la *polymerase chain reaction* (PCR, voir p. 1767). Ces techniques ciblent un fragment d'ADN ou d'ARN bactérien spécifique de l'espèce bactérienne recherchée. La mise en œuvre de la technique d'amplification après extraction des acides nucléiques du prélèvement permet d'obtenir un grand nombre de copies du fragment ciblé qui peut alors être identifié spécifiquement par une réaction d'hybridation à une sonde nucléique marquée.

Leur intérêt est de pouvoir identifier la présence d'un acide nucléique bactérien directement dans un prélèvement en quelques heures. Elles sont donc intéressantes pour les bactéries se cultivant difficilement ou lentement, permettant d'obtenir une réponse plus rapide.

Actuellement des techniques dites de PCR en temps réel sont de plus en plus utilisées dans des automates ; elles sont nommées ainsi car l'accumulation du produit d'amplification est suivie en temps réel grâce à l'utilisation d'amorces oligonucléotidiques fluorescentes.

Applications diagnostiques

Des laboratoires de plus en plus nombreux utilisent des troussees commerciales pour la recherche du bacille tuberculeux dans les prélèvements pulmonaires et tubages gastriques et des *Chlamydia* et gonocoques uro-génitaux à partir des urines. Des laboratoires spécialisés ont développé des techniques pour le diagnostic du bacille de la coqueluche à partir d'aspirations naso-pharyngées, du bacille de la maladie de Whipple, des leptospires, des bactéries de la maladie des griffes du chat, du méningocoque et du pneumocoque à partir du liquide céphalo-rachidien, d'*Helicobacter pylori* (ulcère gastro-duodénal).

Les contaminations croisées par des fragments d'ADN précédemment amplifiés qui engendrent des faux positifs sont redoutées par les laboratoires et leur imposent des précautions techniques rigoureuses. De ce fait, la positivité d'une réaction d'amplification génique ne constitue qu'un diagnostic présomptif et doit être confirmée par la culture. Une réaction négative n'élimine pas le diagnostic. Pour le diagnostic de tuberculose, son apport en termes de sensibilité en comparaison à un examen direct bien fait reste faible mais précieux dans certains cas. Cette technique s'applique aux situations où l'examen direct est négatif et où le diagnostic clinique de tuberculose s'avère à

la fois urgent à poser et difficile à faire ; sa mise en œuvre ne doit donc être demandée que pour des indications choisies.

PRINCIPALES BACTÉRIES EN PATHOLOGIE HUMAINE

Cocci aérobies-anaérobies facultatifs à Gram positif

1. Staphylocoques dont *Staphylococcus aureus* et les staphylocoques à coagulase négative (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*).

2. Streptocoques (coques en chaînettes) dont :

a) streptocoques bêta-hémolytique des groupes A, B, C et G ;

b) streptocoques non groupables ou *viridans* (*S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguis*, *S. mutans*, *S. salivarius*), streptocoques du groupe *milleri* dont *S. anginosus* et *S. constellatus* ;

c) pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*) ;

d) entérocoques (*Enterococcus faecalis*, *E. faecium*).

Cocci aérobies stricts à Gram négatif

1. *Neisseria* dont le méningocoque (*N. meningitidis*) et le gonocoque (*N. gonorrhoeae*).

2. *Moraxella* (ex-*Branhamella*) *catarrhalis*.

Bacilles à Gram positif aérobies

1. Non sporulés :

a) corynébactéries : *Corynebacterium diphtheriae* (bacille diphtérique) et de nombreuses espèces commensales pouvant être responsables d'infections nosocomiales (*C. jeikeium*) ;

b) *Listeria monocytogenes* ;

c) *Erysipelothrix insidiosa* (bacille du rouget) ;

d) lactobacilles ;

e) actinomycètes aérobies (*Nocardia*).

2. Sporulés.

Bacillus : une espèce pathogène, *Bacillus anthracis* (bacille du charbon, agent du bioterrorisme) et nombreuses espèces non pathogènes.

Bacilles à Gram négatif aérobies

1. Les plus communs sont :

a) des bacilles aérobies-anaérobies facultatifs : les entérobactéries (*Citrobacter*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Yersinia*), les *Aeromonas* et les *Vibrio* (*V. cholerae* : agent du choléra) qui ont une morphologie incurvée ;

b) des bacilles aérobies stricts : *Pseudomonas* (*P. aeruginosa* ou bacille pyocyanique), *Stenotrophomonas* (ex-*Xanthomonas*) *maltophilia*, *Burkholderia* (ex-*Pseudomonas*), *Acinetobacter* (*A. baumannii*).

2. D'autres bacilles sont de culture plus difficile :

a) commensaux ou agents pathogènes de l'Homme : *Bordetella* (*B. pertussis* : agent de la coqueluche), *Haemophilus* (*H. influenzae*, *H. ducreyi*, agent du chancre mou), *Helicobacter pylori* (ulcères gastro-duodénaux), *Gardnerella vaginalis* (infections génitales), germes du groupe HACEK responsables d'endocardites (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*) ;

b) commensaux des animaux transmissibles à l'homme : *Brucella*, *Campylobacter* (*C. jejuni*, *C. coli*, *C. fetus*), *Pasteurella*, *Francisella tularensis* (tularémie) ;

c) bactéries de l'environnement : *Legionella* (*L. pneumophila*).

Bactéries anaérobies

1. Coques à Gram positif : *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*.

2. Coques à Gram négatif : *Veillonella*.

3. Bacilles à Gram positif sporulés : *Clostridium* dont ceux des gangrènes gazeuses, *C. perfringens* et *C. septicum*, ceux à toxine soit neurotrope (*C. tetani* [tétanos] et *C. botulinum* [botulisme]), soit digestive (*C. difficile* [colites pseudo-membraneuses]).

4. Bacilles à Gram positif non sporulés : *Actinomyces*, *Propionibacterium* (*P. acnes*, acné).

5. Bacilles à Gram négatif : *Bacteroides* (*B. fragilis*), *Bilophila*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, *Porphyromonas*, *Prevotella*.

Mycobactéries

1. Agents de la tuberculose : *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* et *M. africanum*.

2. Mycobactéries atypiques : *Mycobacterium avium-intracellulare*, *M. kansasii*, *M. xenopi*.

3. Agent de la lèpre : *Mycobacterium leprae*.

Spirochètes

1. Leptospires : *Leptospira interrogans*, *L. ictero-hemorrhagiae*.

2. Tréponèmes : *Treponema pallidum* (agent de la syphilis).

3. Borrelia : *B. burgdorferi* (agent de la maladie de Lyme).

Mycoplasmes

1. *Mycoplasma pneumoniae* (agent de pneumonies).

2. Mycoplasmes génitaux : *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma urealyticum*.

Rickettsies

1. *Bartonella* comprenant *B. henselae* (maladies des griffes du chat et angiomatose bacillaire), *B. quintana* (fièvre des tranchées et angiomatose bacillaire).

2. *Coxiella burnetii* (fièvre Q).

3. *Ehrlichia* (ehrlichiose granulomateuse humaine).

4. *Rickettsia* dont *R. conorii* (fièvre boutonneuse méditerranéenne) et *R. prowazekii* (typhus).

Chlamydia

Chlamydia pneumoniae et *C. psittaci* (pneumonies), *C. trachomatis* (trachome, conjonctivite, infections génitales).

Autres bactéries

Tropheryma whipplei (agent non cultivable de la maladie de Whipple).

HÉMOCULTURE

Indication

Diagnostic d'un état septicémique. Elles sont prescrites en cas de température dépassant 38,5 °C ou au-dessous de 36 °C, frissons, immuno-dépression profonde, état de choc, diagnostic d'endocardite infectieuse.

Technique du prélèvement

1. Éviter les contaminations : porte de la chambre fermée, port d'un masque chirurgical, désinfection des mains du préleveur, port de gants non stériles, désinfection de l'opercule des flacons d'hémoculture et du point de ponction selon un protocole validé.

2. Ponction veineuse : éviter les recueils par cathéter qui augmentent la fréquence des contaminations.

3. Prélever suffisamment de sang car les bactéries peuvent y être rares : 7 à 10 ml chez un adulte, 1 à 2 ml suffisent chez l'enfant.

4. Effectuer suffisamment d'hémocultures pour augmenter les chances de positivité. En pratique, deux à trois hémocultures suffisent avec un intervalle de 30 à 60 minutes entre chacune (dans 98 % des cas, la positivité est obtenue dans les deux premières hémocultures). Il est habituel d'ensemencer un flacon aérobic et un flacon anaérobic à chaque prise de sang.

Incubation et résultat

Les hémocultures sont placées dans des automates où elles incubent 5 à 7 jours à 35 °C. La positivité est détectée par l'automate et apparaît souvent après 18 à 48 heures d'incubation.

Recherches particulières (informer le laboratoire est crucial)

1. La recherche de *Mycobacterium avium-intracellulare* (éventuellement *M. kansasii* et *M. tuberculosis*) au cours du SIDA requiert la mise en œuvre de milieux particuliers.

2. La culture des leptospires se fait sur milieux spéciaux.

3. Certaines souches de brucelles ne poussent qu'en présence de CO₂.

4. Les bactéries responsables d'endocardites peuvent pousser lentement (14 jours ou plus).

5. La recherche de champignons et levures impose une incubation prolongée.

Interprétation des résultats

Les entérobactéries (surtout *Escherichia coli*) et *Staphylococcus aureus* sont les plus fréquemment isolés. L'isolement dans une seule hémoculture d'un staphylocoque à coagulase négative, d'un *Bacillus*, d'une corynébactérie, d'un *Propionibacterium* témoigne souvent d'une contamination. En revanche, leur isolement dans plusieurs hémocultures permet de leur attribuer une signification clinique.

LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

Indication

Du fait de l'importance d'un diagnostic précoce et d'un traitement ajusté, la suspicion de méningite fait prélever par ponction lombaire du

liquide céphalo-rachidien (LCR) qui doit être examiné sans délai par le laboratoire. L'examen cytologique, chimique et bactériologique permet de reconnaître une cause bactérienne.

Technique

Voir Ponction lombaire, p. 291.

1. Asepsie de type chirurgical et recueil dans des tubes stériles d'au moins 2 ml de LCR par tube (au minimum 3 tubes pour l'examen biochimique, microbiologique et cytologique). La recherche de mycobactéries ou l'analyse virologique nécessite 2 ml supplémentaires.

2. Transport au laboratoire sans délai et à l'abri du froid (lyse rapide des polynucléaires (50 % en 2 heures) et fragilité de certains germes comme le méningocoque). Ne pas oublier les renseignements cliniques et la mention de recherches particulières.

Examen microscopique

Numération des éléments, détermination de la formule cytologique et coloration de Gram. Mise en culture systématique.

Résultats

1. *LCR normal* : aspect macroscopique « eau de roche », moins de 5 éléments/mm³, protéinorachie normale (< 0,4 g/l) et glycorachie normale (> 60 % de la glycémie). Chez le nouveau-né : 10-30 éléments (50 % polynucléaires neutrophiles).

2. *LCR purulent* : liquide louche à trouble, présence de plus de 10 éléments/mm³, plus de 50 % de polynucléaires, protéinorachie de plus de 0,4 g/l, hypoglycorachie (< 40 % de la glycémie). Méningite à considérer comme bactérienne.

3. *LCR lymphocytaire* : liquide clair ou légèrement trouble, plus de 10 éléments/mm³ dont plus de 50 % de lymphocytes, protéinorachie de plus de 0,4 g/l, et :

a) hypoglycorachie (< 40 % de la glycémie) : cause bactérienne probable, à *Listeria* ou bacille tuberculeux (dans ce dernier cas hypochlorurorachie possible, non constante) ;

b) glycorachie normale et moins d'une centaine d'éléments par mm³ : cause virale probable (les méningites ourliennes peuvent provoquer une lymphocytose parfois très importante, plus de 1 000/mm³).

4. *LCR à formule panachée* : plus de 10 éléments/mm³, formule mixte polynucléaires/lymphocytes, protéinorachie et glycorachie normales. Causes possibles : listériose, méningite bactérienne ou lymphocytaire débutante, abcès cérébral.

5. *LCR hémorragique* : fait discuter un traumatisme vasculaire au moment du prélèvement ou une hémorragie méningée. L'éclaircissement progressif du LCR lors du recueil successif dans les trois tubes est en faveur de la première éventualité. La protéinorachie est difficilement interprétable (augmentation de 0,1 g/l en présence de 1 000 globules rouge/mm³).

LIQUIDES D'ÉPANCHEMENTS

Technique

Désinfection de type chirurgical (déterSION, rinçage, antiseptie) et ponction à la seringue montée d'une grosse aiguille. En cas de transport différé (> 4 h), il est intéressant d'utiliser un milieu de transport ; conserver à température ambiante. Il est intéressant d'ensemencer en plus au lit du malade un flacon d'hémoculture avec les liquides d'ascite ou de ponction pleurale. Ceci permet de mettre en culture une plus grande quantité de ces liquides où les bactéries sont souvent diluées.

La recherche de mycobactéries doit être spécifiquement demandée. Une numération et une formule sont réalisées pour apprécier la purulence ainsi qu'une coloration de Gram.

Résultats

Le diagnostic d'infection est basé en partie sur la purulence. En cas d'ascite, la présence de neutrophiles ($> 250/\text{mm}^3$) est en faveur d'une infection bactérienne. Les germes les plus fréquemment trouvés sont les bacilles à Gram négatif (ascite), les staphylocoques dorés, streptocoques, pneumocoques, anaérobies et le bacille de la tuberculose en cas d'épanchement sérofibrineux lymphocytaire.

EXAMEN CYTO-BACTÉRIOLOGIQUE DES URINES

Cet examen n'est pas systématique lors de suspicion d'infection urinaire. Il est peu utile en cas de premier épisode de cystite où il est avantageusement remplacé par une recherche de nitrites par bandelette.

Recueil des urines

L'objectif est de recueillir l'urine vésicale en évitant sa contamination par la flore commensale lors de la miction. Le patient réalise le prélèvement lui-même, à distance de la miction précédente.

1. Lavage des mains, toilette soigneuse du méat et du gland ou de la région vulvaire au savon ou antiseptique doux suivi d'un rinçage.

2. Élimination du premier jet urinaire (10-20 ml) et recueil de 20 ml dans un pot stérile. Si le transport au laboratoire n'est pas possible dans l'immédiat, placer les urines (maximum quelques heures) à $+ 4^\circ\text{C}$ ou dans un tube « boraté ».

3. Patient porteur d'une sonde à demeure : prélever par la chambre de prélèvement (ne pas découpler sonde et collecteur si l'on n'utilise pas de système clos).

4. Nourrisson : collecteur spécifique à ne pas laisser en place plus d'une heure.

5. Patient incontinent ou handicapé : le recueil par sondage « aller-retour » n'est acceptable que chez la femme et en cas d'impossibilité de recueil. Le sondage n'est pas indispensable et le recueil après toilette vaginale est acceptable. Chez l'homme, utiliser un collecteur pénien propre (si rétention d'urines : ponction vésicale).

Cas particuliers

1. La recherche de mycobactéries est à effectuer sur la totalité de première miction du matin (minimum 30 ml) après restriction hydrique. À répéter 3 jours de suite.

2. Les urines du premier jet peuvent être recueillies lors d'infection prostatique ou urétrale.

3. La recherche de mycoplasmes et *Chlamydia* se fait par technique de biologie moléculaire à partir des urines du premier jet.

Résultats

L'aspect macroscopique des urines est noté. Un examen cytologique, une coloration de Gram, la mise en culture quantitative sont pratiqués.

1. Examen direct.

a) L'examen cytologique permet la numération des éléments figurés. Le seuil pathologique est fixé à au moins 10 000 leucocytes/ml. En cas d'infection urinaire, il y a aussi souvent présence d'hématies (parfois > 10 000/ml). On peut noter la présence de cellules épithéliales. L'altération des leucocytes n'a que peu d'intérêt ; la présence de cylindres leucocytaires a une signification clinique.

b) L'examen du frottis par la coloration de Gram permet d'observer les bactéries. La présence de nombreuses cellules épithéliales associées à une flore variée de type vaginal révèle chez la femme une contamination par les sécrétions vaginales et fait rejeter l'examen.

2. Culture.

Elle permet de quantifier les bactéries présentes et de les identifier. Les deux espèces les plus fréquentes dans les cas habituels sont *Escherichia coli* et *Proteus mirabilis* ; plus rarement *Staphylococcus saprophyticus* (femme jeune), *S. aureus* et entérocoque. Chez les patients sondés, on peut identifier également le bacille pyocyanique, *Acinetobacter*, staphylocoques à coagulase négative, etc.

Interprétation

1. Dans les infections communautaires, le seuil de bactériurie associé à une leucocyturie significative est de :

a) > 10^3 unités formant colonies (UFC)/ml pour les cystites à *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella* (et autres entérobactéries), *S. saprophyticus* ;

b) > 10^5 UFC/ml pour les cystites à autres bactéries ;

c) $\geq 10^4$ UFC/ml pour les pyélonéphrites et prostatites.

2. Une leucocyturie sans bactériurie se voit au cours d'un traitement antibiotique précoce, d'une infection tuberculeuse ou d'une leucocyturie non infectieuse.

3. Une bactériurie sans leucocytes témoigne d'une souillure ou d'une infection débutante (refaire l'ECBU).

4. La présence de plusieurs germes se voit lors de souillures ou d'infection sur sonde.

PRÉLÈVEMENT DE GORGE

Indications

1. Recherche d'un germe pathogène au cours d'une angine aiguë. Dans ce contexte, la pratique du prélèvement est devenue rare. La mise

en culture reste la technique de référence pour isoler *Streptococcus pyogenes* (streptocoque du groupe A), agent principal de l'angine. Les tests de diagnostic rapide (TDR) sont des tests d'élimination spécifiques et assez sensibles (90 % sensibilité) qui permettent quand ils sont négatifs et en absence de facteur de risque de ne pas faire de contrôle par culture.

2. Le prélèvement de gorge est inutile dans les cas suivants :

a) en cas d'ulcération oro-pharyngée pour rechercher l'agent de la syphilis (présence de tréponèmes commensaux difficilement à distinguer de celui-ci à l'examen direct ; recourir à la sérologie) ;

b) pour rechercher le portage de méningocoque dans l'entourage d'un patient atteint de méningite cérébro-spinale (traitement prophylactique systématique des sujets contact à mettre en œuvre immédiate-ment). Il permet néanmoins d'isoler le méningocoque et de déterminer le séro-groupe chez un patient atteint de méningite « décapitée » par une antibiothérapie.

3. Pneumonie interstitielle : possibilité de rechercher *Chlamydia pneumoniae* dans la gorge.

Contre-indication

Épiglottite (due à *Haemophilus* et *Staphylococcus aureus*, diagnostic par hémocultures) : prélèvement à proscrire (risque de suffocation).

Indications particulières (à préciser au laboratoire)

Angine récidivante, angine ulcéro-nécrotique, angine à fausse membrane (diphthérie), candidose (muguet), infection sexuellement transmissible (gonocoque), dépistage de porteurs de germe.

Technique

Écouvillonnage au niveau des amygdales (ou de leur emplacement) ou d'un exsudat ou à la périphérie de fausses membranes.

Résultats

1. Angine aiguë : streptocoque du groupe A (parfois streptocoques bêta-hémolytiques des groupes C et G) dans moins de 20 % des cas (plus de 80 % des angines sont virales). En cas d'angine récidivante, le rôle de *H. influenzae*, *S. aureus* et *Moraxella catarrhalis* a été évoqué.

2. Angine ulcéronécrotique : (exceptionnelle) association fuso-spirochétienne à l'examen direct. L'aspect nécrotique peut être lié à une agranulocytose (voir p. 704).

3. Angine à fausse membrane (et sujets contacts) : classiquement due à *Corynebacterium diphtheriae* ou *C. ulcerans*. Elle est très exceptionnelle (attention aux sujets provenant de pays à risque, en particulier Europe de l'Est ou non vaccinés). Penser à la mononucléose infectieuse devant une angine avec membranes non adhérentes.

PRÉLÈVEMENTS D'OREILLE

Indications

L'examen du pus auriculaire est fait en cas de paracentèse par l'ORL ou de rupture spontanée du tympan lors d'une otite moyenne aiguë. L'intérêt est d'identifier le germe en cause et surtout de rechercher sa

résistance aux antibiotiques. Au cours d'une otite externe, l'intérêt de l'analyse est plus discuté et est à envisager au cas par cas. L'analyse est utile en cas d'otite chronique de l'adulte.

Résultats

Dans les cas de pus prélevés par paracentèse, il n'y a pas de problème d'interprétation. Les germes les plus souvent retrouvés sont le pneumocoque, *Haemophilus* et *Moraxella catarrhalis*. À signaler la possibilité d'*Alloiococcus otitidis* (coque à Gram positif cultivant en 4 à 5 jours) et de *Turicella otitidis* (corynébactérie) dans les otites moyennes.

EXPECTORATIONS

Indications

Recherche d'infection pulmonaire communautaire et de surinfection bronchique.

Technique

Difficulté du recueil du fait de la contamination salivaire (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, le pneumocoque et les bactéries anaérobies peuvent y être présents à l'état commensal). Pour certains, cet examen est inutile et le traitement doit être seulement empirique. Pour d'autres, il peut avoir un intérêt si la qualité du recueil est bonne. Ceci suppose un recueil le matin au réveil lors d'un effort de toux (kinésithérapie si possible) après rinçage de gorge à l'eau distillée stérile. Le prélèvement doit être transmis sans délai au laboratoire (risque de pullulation microbienne). Il est inutile de faire analyser une expectoration macroscopiquement salivaire.

Résultats

Le laboratoire apprécie le degré de contamination salivaire en numérant les leucocytes et cellules épithéliales. Des critères cytologiques sont appliqués permettant d'estimer si le crachat est analysable ou s'il doit être rejeté. L'examen direct est contributif s'il révèle la présence d'un type morphologique de bactérie très prédominant ou exclusif. Si l'expectoration est analysée, la mise en culture est faite quantitative-ment. Les espèces (deux maximums) présentes à des quantités supérieures ou égales à 10^7 par ml sont étudiées.

Recherche de bactéries particulières à signaler au laboratoire

1. *Bordetella bronchiseptica* (coqueluche) : prélèvement fait précocement, par aspiration nasopharyngée postérieure avec une sonde souple, à acheminer dans les 2 heures à température ambiante au laboratoire. La recherche se fait par mise en culture et par PCR dans certains laboratoires.

2. *Legionella* : la recherche doit être demandée spécifiquement (milieux spéciaux). Elle peut se faire à partir des expectorations, mais il est préférable d'analyser des sécrétions pulmonaires obtenues par une technique invasive (il est plus facile de faire rechercher les antigènes urinaires de cette bactérie).

3. *Chlamydia* : la recherche est à réaliser de préférence à partir d'un écouvillonnage de gorge.

4. *Mycoplasma pneumoniae* : la contamination de l'expectoration empêche sa recherche. Il faut utiliser les sécrétions obtenues par brosse bronchique ou lavage broncho-alvéolaire.

5. Mycobactéries : 2 à 5 ml d'expectoration prélevée le matin à transmettre rapidement au laboratoire (sinon conservation à + 4 °C jusqu'à 24 ou 48 heures sans inconvénients). Il faut effectuer trois prélèvements 3 jours successifs. Les tubages gastriques constituent une excellente alternative (indispensables si le patient crache peu ou si le prélèvement est de mauvaise qualité). La recherche est faite à l'examen direct (fluorescence, coloration de Ziehl) et par mise en culture sur milieu solide de Loewenstein (délai d'environ 3 semaines pour obtenir une culture positive de BK) ou en milieu liquide en automate (délai d'environ 7 à 10 jours pour une culture positive).

6. Analyse au cours de la mucoviscidose : les critères de qualité du prélèvement ne sont pas appliqués. Un seuil de 10^2 UFC/ml pour une première colonisation ou de 10^5 UFC/ml pour une colonisation connue est retenu pour *Pseudomonas aeruginosa*.

PRÉLÈVEMENTS BRONCHIQUES PROTÉGÉS ET LAVAGE BRONCHIOLO-ALVÉOLAIRE

Indications

Examens invasifs visant à établir le diagnostic de pneumopathies nosocomiales ou de pneumopathies communautaires graves. L'intérêt est de recueillir les sécrétions en regard ou issues de la lésion pulmonaire en minimisant la contamination par la flore trachéale.

Technique

1. Brosse bronchique protégée : le prélèvement effectué à l'aide d'une brosse de Wimberley est transmis sans délai au laboratoire.

2. Lavage bronchiolo-alvéolaire : 50 ml de sérum physiologique sont instillés en 4 à 6 fois et environ 20 à 60 % du volume de liquide injecté sont aspirés. Trente à 40 ml sont adressés au laboratoire de bactériologie.

3. Aspiration trachéo-bronchique : l'aspiration bronchique distale peut être « protégée » grâce à un dispositif spécial permettant de ne démasquer l'extrémité du fibroscope qu'au moment opportun. Elle peut compléter le lavage bronchiolo-alvéolaire. Si les méthodes invasives ne sont pas possibles, il est possible de pratiquer une aspiration trachéo-bronchique non protégée à l'aveugle. Dans ce cas, la contamination par la flore de colonisation trachéale est fréquente et cet examen a surtout une valeur prédictive négative.

Résultats

L'analyse comprend un examen direct et une mise en culture quantitative.

1. Brosse bronchique protégée et aspirations protégées. Le seuil de significativité est de 10^3 UFC/ml. La sensibilité et la spécificité avoisinent les 70 et 80 %. L'administration préalable d'antibiotiques a pour effet d'abaisser le seuil de significativité.

2. Lavage bronchiolo-alvéolaire. L'examen direct est fait à partir du culot de centrifugation. Pour certains, la présence de plus de 7 % de

cellules contenant des bactéries intracellulaires serait un argument en faveur d'une pneumonie bactérienne chez les malades ventilés. En culture, le seuil de significativité est $> 10^4$ UFC/ml.

Recherche de bactéries particulières

1. *Legionella* : la recherche se fait sur milieux spéciaux à partir du lavage bronchiolo-alvéolaire ou des produits d'aspiration.

2. *Nocardia* (nocardioses) : cette recherche s'effectue chez les patients immunodéprimés, en particulier sous corticoïdes au long cours ; demander la recherche au laboratoire (conditions spéciales de culture).

3. Mycobactéries tuberculeuse et atypiques : la recherche est fréquemment systématiquement effectuée dans le produit du lavage bronchiolo-alvéolaire mais il est préférable de spécifier la demande au laboratoire.

COPROCULTURE

Indications

Recherche des bactéries responsables de diarrhée. Le laboratoire a besoin de renseignements épidémiologiques pour orienter ses recherches. En particulier, indiquer l'âge du patient et le contexte épidémioclinique s'il y en a un, par exemple : voyage récent en pays tropical, toxi-infection alimentaire collective ou non, SIDA, syndrome hémolytique et urémique, syndrome cholériforme, traitement antibiotique, coproculture réglementaire (cuisiniers).

Technique

Émission de selles dans un récipient propre ; transvaser à l'aide d'une spatule dans un récipient stérile : quelques grammes suffisent à l'analyse. À défaut (enfant), un écouvillonnage rectal est analysable.

Résultats

La difficulté est de rechercher les bactéries pathogènes au milieu d'une flore commensale.

1. Le laboratoire met systématiquement en œuvre des milieux sélectifs pour déceler les salmonelles, shigelles, *Campylobacter* et souvent *Yersinia*.

2. Chez les enfants âgés de moins de 2 ans, les *Escherichia coli* entéropathogènes sont recherchés.

3. Suivant le contexte et sur demande, le laboratoire peut rechercher :

a) chez les voyageurs, *Vibrio cholerae* et *Aeromonas* ;

b) chez les patients traités par antibiotique, *Clostridium difficile* (dans ce cas, c'est la présence des toxines dans les selles qui est recherchée par une technique immuno-enzymatique) ;

c) en cas de syndrome hémolytique et urémique, l'isolement de *E. coli* O157 est effectué uniquement sur demande et nécessite des milieux spéciaux ;

d) les *E. coli* entérotoxigènes (diarrhée des voyageurs) et entéroinvasifs ne sont recherchés que par des laboratoires spécialisés.

Cas particuliers

a) La recherche de colonisation par des bactéries multirésistantes (par exemple lors d'une épidémie hospitalière de *Klebsiella* productrice

de bêta-lactamase à spectre étendu) requiert une culture sur des milieux spécifiques.

b) Dépistage chez le personnel de restauration : recherche de salmonelles et de *Staphylococcus aureus*.

c) Le diagnostic bactériologique de botulisme ne se fait pas à l'aide de coproculture mais par la recherche de toxine dans le sérum du patient et les aliments incriminés (laboratoire spécialisé).

d) Dans les toxi-infections alimentaires à staphylocoque, la toxine et le germe se recherchent dans l'aliment (laboratoire spécialisé).

PRÉLÈVEMENTS ANO-GÉNITAUX

Indications

1. Préciser s'il y a lieu d'effectuer une recherche de *Chlamydia*, de tréponème en cas de chancre, d'*Haemophilus ducreyi* en cas de chancre mou.

2. Rechercher les bactéries responsables :

a) chez l'homme, d'uréthrites, d'épidymites, de prostatites, d'anites ou d'ulcérations ano-génitales ;

b) chez la femme, de vulvo-vaginites, d'urétrites, de bartholinites, de cervicites, d'anites ou d'ulcérations ano-génitales, de salpingites, d'endométrites ;

c) chez la femme enceinte, de portage de germe potentiellement pathogène pour l'enfant.

3. En cas de maladie sexuellement transmissible ou dans le cadre d'exploration de stérilité, les deux partenaires sont examinés.

Technique

Les prélèvements sont faits au laboratoire et analysés rapidement (fragilité du gonocoque).

1. Pour les uréthrites chez l'homme, le prélèvement est effectué à l'écouvillon. La recherche de *Chlamydia* peut se faire par grattage à l'aide d'écouvillon spécial. Actuellement, la recherche de *Chlamydia* peut être effectuée à partir des urines du premier jet par technique de biologie moléculaire.

2. Chez la femme, les prélèvements se font par écouvillonnage des sécrétions vaginales en cas de vaginite et de l'endocol en cas de cervicite (gonocoque et *Chlamydia* recherchés à ce niveau). L'aspect des sécrétions est important à considérer (blanchâtres sans odeur en cas de levures, très malodorantes en cas de *Trichomonas*), surtout pour les vaginoses à *Gardnerella* (odeur de poisson quand une goutte de potasse est ajoutée aux sécrétions vaginales).

3. Les abcès satellites sont prélevés à la seringue (au cabinet ou en milieu hospitalier).

Résultats

L'orientation des recherches au laboratoire se fait suivant le contexte clinique, épidémiologique et l'aspect des lésions.

1. Les ulcérations de chancre sont grattées au laboratoire et examinées immédiatement à l'état frais au microscope au fond noir pour la recherche de tréponème (pas de culture). Dans le chancre mou,

H. ducreyi se voit difficilement à la coloration de Gram et sa culture, lente et très difficile, nécessite des milieux spéciaux.

2. Les vulvo-vaginites sont fréquemment dues à des levures ou à *Trichomonas vaginalis* facilement visibles à l'état frais (voir p. 1543) ou à *Gardnerella vaginalis* et *Mobiluncus* (« vaginoses bactériennes »). La coloration de Gram permet d'évaluer l'équilibre de la flore qui comprend à l'état normal de nombreux lactobacilles (flore de Döderlein). Dans le cas de vaginose, cette flore disparaît au profit de *Gardnerella*. Ces bactéries suspectées dès le prélèvement par le test à la potasse sont facilement reconnues à l'examen direct (présence de *clue-cells*) et, de ce fait, leur mise en culture qui est lente et difficile n'est pas systématique. En pratique, la détermination du score de Nugent-Krohn-Hillier (0 à 10) qui quantifie la présence de lactobacilles, de *Gardnerella*/anaérobies/*Mobiluncus* permet le diagnostic.

3. Le gonocoque est vu à la coloration de Gram dans les urétrites masculines, il est plus difficile à voir dans les cervicites féminines. C'est la culture qui fait le diagnostic.

Cas particuliers

1. La recherche de mycoplasmes génitaux doit être demandée spécifiquement.

2. Tuberculose endométriale (rare) : la recherche se fait à partir de biopsie de l'endomètre ou du sang menstruel.

3. Recherche de portage vaginal de streptocoque B en fin de grossesse pour la prévention des infections néonatales.

DIAGNOSTICS SÉROLOGIQUES

Les anticorps spécifiques dans le sang d'un patient sont recherchés comme témoins de l'infection. Les résultats sont exprimés comme des titres relatifs exprimant la dilution la plus élevée du sérum susceptible de donner un titre positif. Si un titre élevé d'anticorps peut faire soupçonner une infection récente, seule l'élévation du taux d'anticorps permet de dater l'infection. En effet, lors d'une infection, le titre des anticorps après un délai de quelques jours ou plus s'élève progressivement pour atteindre un plateau suivi d'une diminution plus ou moins lente. Suivant leur nature, les anticorps peuvent persister des mois ou des années. En pratique, pour porter un diagnostic sérologique, il est nécessaire de disposer de deux sérums prélevés à 8-12 jours d'intervalle. Seule, une séroconversion ou une élévation du titre d'au moins deux dilutions est significative. La présence d'IgM est parfois recherchée comme témoin d'une infection récente. La spécificité des sérologies a des limites : des germes différents peuvent posséder en commun certains antigènes et provoquer la formation d'anticorps donnant des réactions croisées ; des anticorps préexistants peuvent être réactivés à l'occasion de pathologies sans rapport direct.

Prélèvement

Le sang (5 à 10 ml) est prélevé sur un tube stérile ne contenant pas d'anticoagulant. Il faut prévoir un second prélèvement 8 à 12 jours plus tard. S'il ne peut être transporté immédiatement, le tube de sang peut se conserver au réfrigérateur un maximum de 24 heures ; au-delà, il faut préparer et transmettre le sérum.

SÉROLOGIE DES LÉGIONELLOSES

Le diagnostic sérologique est réalisé par immunofluorescence indirecte ou ELISA. La séroconversion survenant souvent tard dans l'évolution de la maladie (2 semaines dans 80 % des cas), il est nécessaire de prélever un sérum précoce et un deuxième sérum à 15 jours, et parfois un autre plus tardif.

Interprétation

L'association à des signes cliniques/radiologiques de pneumopathie d'une augmentation de 4 fois du taux des anticorps (avec un minimum au $1/128^e$) affirme le diagnostic de légionellose alors qu'une association de ces signes à un titre unique supérieur ou égal à $1/256^e$ ne constitue qu'une présomption de légionellose.

SÉROLOGIE DES PNEUMOPATHIES À *MYCOPLASMA PNEUMONIAE*

La sérologie est un bon moyen de faire le diagnostic de pneumonie à mycoplasme.

Résultats

Les anticorps apparaissent 1 semaine après le début de l'infection, avec un pic à 3-6 semaines, puis diminution en quelques mois à un an. Un taux unique élevé est difficilement interprétable. C'est l'ascension au quadruple du taux des anticorps dans deux sérums prélevés à 2 ou 3 semaines d'intervalle qui témoigne de l'infection. Chez les enfants, la présence d'IgM témoigne en général de primo-infection. Chez l'adulte, il s'agit souvent de réinfection avec augmentation des taux d'IgG (sans réponse IgM).

SÉROLOGIE DE L'INFECTION À *COXIELLA BURNETII*

La sérologie est le moyen le plus simple et fiable de diagnostic de fièvre Q.

Résultats

Une réaction d'immunofluorescence recherche en dépistage les antigènes de phase II. La détection des anticorps anti-phase I et des IgG et IgM a surtout un intérêt dans les infections chroniques (endocardites).

SÉROLOGIE DES INFECTIONS GÉNITALES À *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Les techniques de micro-immunofluorescence indirecte ou ELISA sont utilisées.

Interprétation

L'interprétation est délicate. Les anticorps ne s'élèvent que lentement et la séroconversion est donc difficile à observer. De plus, 30 à 40 % de la population a des anticorps anti-*Chlamydia*. La sérologie n'a pas d'intérêt dans les infections génitales basses. Elle a un intérêt dans les infections profondes avec un site infectieux difficilement accessible. Un taux d'IgG élevé ($> 1/1\,024^e$) fait suspecter une infection compliquée. La recherche d'IgM n'a d'intérêt que pour le diagnostic d'infection néonatale (pneumonie).

SÉRODIAGNOSTIC DE LA SYPHILIS

Principe

Deux groupes de réaction mettant en évidence respectivement les antigènes dirigés contre l'antigène cardiolipidique et les anticorps dirigés contre les antigènes tréponémiques sont utilisés.

1. Les réactions du groupe I, réaction de Kline, VDRL (*venereal disease research laboratory*) et RPR (*rapid plasma reagin*) consistent à mettre en contact sur une lame le sérum du patient avec un antigène composé de cardiolipide, lécithine et cholestérol. En cas de positivité, des agglutinats se forment. Ces tests sont simples à effectuer. Il existe de rares faux positifs (grossesse, maladie de Lyme, dysglobulinémies, collagénoses).

2. Les réactions du groupe II sont plus spécifiques. Dans ce groupe, trois réactions sont utilisées : le TPHA (*treponema pallidum hemagglutination assay*) où les hématies sensibilisées sont agglutinées par les anticorps du sérum, le FTA-Abs (*fluorescent treponemal antibody absorption test*) qui est une réaction d'immunofluorescence indirecte faite après absorption des anticorps non spécifiques par un extrait de tréponème de Reiter et un test ELISA.

3. La recherche d'IgM peut être faite par ELISA ou FTA-Abs pour le diagnostic de syphilis congénitales et les cas où la sérologie classique ne permet pas de conclure.

4. Les réactions de confirmation. Le test de Nelson (ou d'immobilisation des tréponèmes) qui servait au diagnostic des cas litigieux n'est plus utilisé. C'est le test d'immuno-empreinte (Western-Blot) qui utilise des antigènes séparés puis transférés sur une membrane qui a remplacé le test de Nelson et constitue du fait de sa spécificité le test de confirmation. Ce test (contrairement au Nelson) est très précocement positif.

Indications

La législation impose de pratiquer pour un examen de dépistage (prénatal, prénuptial...) ou une suspicion de syphilis au moins deux réactions qualitatives, l'une du groupe I et l'autre du groupe II. Pour la confirmation du diagnostic ou le suivi d'une syphilis traitée, il faut également deux réactions mais quantitatives.

Interprétation

L'évolution des anticorps est la suivante :

a) Syphilis primaire : les IgM sont les premiers anticorps à apparaître quelques jours après l'apparition du chancre (1 mois après le contact) puis à disparaître sous traitement (en quelques mois). La présence d'IgM signe une syphilis active. TPHA, ELISA IgG, FTA-Abs (un peu plus précocement) sont positifs à partir du 8^e-10^e jour après l'apparition du chancre. Le VDRL est positif un peu plus tardivement (10-15 jours). Après traitement, les titres TPHA et ELISA IgG diminuent en quelques semaines mais il reste souvent une cicatrice sérologique. Le FTA-Abs se négative en général. Le VDRL est très sensible au traitement et se négative (sauf traitement trop tardif). Il est intéressant pour le suivi thérapeutique.

b) Syphilis secondaire : toutes les réactions sont positives. On peut voir des IgM chez les patients non traités. Sous traitement, les réactions les plus spécifiques sont les dernières à se négativer. Si la syphilis

évolue depuis plus de 6 mois, il n'est pas toujours obtenu une négativation des réactions (à pratiquer tous les trois mois). Il persiste alors une « cicatrice sérologique » qui ne protège pas contre une nouvelle infection qui se traduit par une ré-ascension du taux des anticorps.

Cas particuliers

1. *Syphilis congénitale* : les tréponèmes pouvant franchir la barrière placentaire, la naissance d'un enfant d'une mère séro-positive pour la syphilis impose d'étudier le statut immunologique de l'enfant. La présence d'IgM dans le sang du cordon témoigne de l'infection de l'enfant. Les IgG correspondent à un passage transplacentaire et disparaissent en quelques mois si l'enfant n'a pas été infecté.

2. *Sérologie de l'Africain* : Une sérologie positive est souvent en rapport avec une tréponématose non vénérienne autochtone ancienne (voir Pian, p. 809 et Bejel, p. 800) sans risque de contamination ou de complication. Une simple surveillance clinique et biologique s'impose.

3. *Syphilis nerveuse* : des anticorps peuvent être trouvés dans le liquide céphalo-rachidien à des titres inférieurs à ceux des anticorps sériques.

4. *Syphilis et VIH* : la recherche est systématique chez les patients séropositifs pour le VIH (et réciproquement). Le VDRL peut être négatif ou très positif en cas de stimulation polyclonale. En cas d'évolution vers le SIDA, le TPHA peut se négativer.

SÉROLOGIE DES LEPTOSPIROSES

Les techniques de dépistage sont spécifiques du genre et doivent être confirmées par la technique de référence. Deux techniques sont surtout utilisées :

1. La réaction d'agglutination sur lame et une réaction ELISA, positive précocement (les anticorps sont détectables à partir du 8^e jour de la maladie ou plus tard en cas d'antibiothérapie précoce), et se négativant en 2 mois mais qui manque de sensibilité pour certains sérogroupes dont *Leptospira grippotyphosa*.

2. La technique de référence est le sérodiagnostic de Martin et Pettit (ou réaction d'agglutination-lyse ou test d'agglutination microscopique, MAT). Différentes dilutions du sérum du patient sont ajoutées à des suspensions de leptospires vivants. Les anticorps apparaissent vers le 10^e-12^e jour de la maladie, ils agglutinent puis lysent les leptospires.

SÉROLOGIE DES BORRÉLIOSES

Techniques

Le diagnostic biologique des infections à *Borrelia burgdorferi* (maladie de Lyme) est surtout sérologique. Il se fait à partir du sérum, du liquide céphalo-rachidien ou du liquide synovial par immunofluorescence indirecte ou ELISA. Un test de confirmation sensible et spécifique est le Western-Blot.

Interprétation

En pratique, il est préférable d'effectuer un test ELISA ou une immunofluorescence immunoglobulines totales ou séparées IgM et IgG sur un premier échantillon et un deuxième prélevé 2 à 4 semaines plus tard. Un résultat positif est contrôlé par Western-Blot. Des réactions croisées faussement positives sont observées avec *Treponema pallidum* et occasionnellement *Leptospira*. Trente pour cent des sujets MINI positifs ont

des résultats faussement positifs. Au stade précoce de l'infection (érythème chronique migrant), 50 % des patients ont une sérologie négative. En cas de complication, la fréquence des positifs est élevée.

STREPTOCOQUES DU GROUPE A

La sérologie a pour intérêt le diagnostic rétrospectif d'infection à streptocoque du groupe A dans le cadre de l'exploration d'une possible complication post-streptococcique. Elle n'a pas d'intérêt pour une infection aiguë locale ou invasive.

Résultats et interprétation

1. Tout sujet sain possède des anticorps dirigés contre les streptocoques du groupe A à des taux plus ou moins élevés.

2. La positivité s'interprète suivant un seuil, mais surtout sur la constatation d'une ascension du taux des anticorps dans deux sérums prélevés à 10 jours d'intervalle. Un titre élevé d'anticorps n'a pas de signification pronostique. Les taux significatifs sont différents suivant les fabricants de trousses commerciales ; les normales doivent être indiquées par le laboratoire. Celui-ci recherche des anticorps dirigés contre différentes toxines ou enzymes du streptocoque du groupe A. Certaines réactions sont croisées avec d'autres streptocoques hémolytiques.

3. Les antistreptolysines O (ASLO dirigés contre l'hémolysine O) s'élèvent plus après les infections oropharyngées qu'après les infections cutanées. En principe, les titres inférieurs à 200 UI/ml sont considérés comme « normaux ». Le titre d'ASLO est augmenté s'il est supérieur à 330 UI/ml (enfants de 5 à 12 ans) ou à 250 UI/ml (adultes). Le titre est considéré comme significativement élevé s'il dépasse 1 200 UI/ml. L'élévation du taux d'anticorps après une infection atteint un maximum en 3 à 4 semaines et revient à la normale en 2 à 4 mois. Vingt pour cent des personnes infectées n'ont pas d'augmentation du titre d'ASLO et en cas de suspicion de rhumatisme articulaire aigu ou autre manifestation post-streptococcique, il faut rechercher aussi les antistreptodornases B.

4. Les antistreptodornases B sont les plus intéressantes en cas d'infection cutanée. Les titres « normaux » sont inférieurs ou égaux à 100 UI (enfants non scolarisés), 300 UI (enfants scolarisés) ou 200 UI (adultes). En pratique, les laboratoires associent la recherche d'au moins deux types d'anticorps qui permet le diagnostic dans 98 % des cas.

D'autres anticorps peuvent être recherchés (antistreptokinases, anti-hyaluronidases, antinicotinamide-adénine-dinucléotide). Certains tests d'agglutination permettent de dépister simultanément plusieurs types d'anticorps.

SÉROLOGIE DES SALMONELLOSES

Syn : sérodiagnostic de Widal et Félix. N'est utile que pour le diagnostic des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes.

Principe

Au cours des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes, le patient élabore des anticorps contre les antigènes O (paroi) et H (flagelles) de la souche infectante décelables par une réaction d'agglutination. En pratique, des suspensions tuées de bacilles typhiques et paratyphiques A, B et C standardisées

O et H sont mises en présence de dilutions du sérum du malade. Le sérodiagnostic Vi recherche les anticorps dirigés contre l'antigène de surface Vi de *S. typhi* et *S. paratyphi C*. Il n'est que de peu d'utilité pour le diagnostic d'infection (apparition tardive des agglutinines à un taux faible).

Résultats et interprétation

Sérodiagnostic souvent difficile, il donne plus une orientation qu'un diagnostic et ne saurait remplacer la pratique des hémocultures et coprocultures qui doivent être prescrites. Il a perdu beaucoup d'intérêt sauf en cas d'antibiothérapie pouvant négativer les cultures. Les résultats habituels sont les suivants :

1. Le sérodiagnostic est négatif pendant le premier septénaire.
2. Les agglutinines O apparaissent vers le 8^e jour. Leur taux augmente pendant une semaine pour atteindre des chiffres aux environs du 1/400^e, puis décroît à partir de la 4^e semaine. Les agglutinines O disparaissent en 2 à 3 mois. La présence d'agglutinines O seules témoigne d'une infection récente.
3. Les agglutinines H apparaissent vers le 10^e-12^e jour pour augmenter progressivement et atteindre un titre élevé (1/800^e-1/3 200^e). Elles persistent des mois ou des années, ne décroissant que très lentement après une infection ou une vaccination par le vaccin TAB (avantageusement remplacé maintenant par les vaccins constitués d'antigène Vi seulement). La présence concomitante d'agglutinines O et H témoigne d'une infection à la phase d'état chez le sujet non vacciné par le TAB. Un titre élevé d'anticorps n'a pas de signification pronostique.

Réactions croisées

Des résultats faussement positifs peuvent être obtenus lors d'infections à salmonelles non typhique ou paratyphiques ayant des antigènes O ou H communs avec ces salmonelles. Certaines souches de *Yersinia pseudotuberculosis* peuvent donner des réactions avec l'antigène O de *S. paratyphi B* ou l'antigène O de *S. typhi* du fait de communautés antigéniques. Des réactions faussement positives sont également observées au cours de diverses affections : paludisme, typhus exanthématique, myélome, collagénoses, cirrhoses, lupus érythémateux disséminé et parfois infections par des entérobactéries. Les résultats faussement négatifs se voient lors d'antibiothérapie précoce ou de traitement par corticoïdes.

SÉROLOGIE DES BRUCELLOSES

Syn : sérodiagnostic de Wright.

Technique

Recherche des anticorps anti-*Brucella* par agglutination par le sérum du patient d'une suspension de brucelles tuées.

Interprétation

La réaction décèle les IgM et IgG et se positive 10 à 15 jours après le début de la maladie. Elle est considérée comme positive pour un taux supérieur à 1/80^e. Une réaction limite (1/40^e) impose de refaire le test plus tard.

Limites

1. Cette technique fiable permet souvent le diagnostic de brucellose aiguë. Néanmoins, elle donne des résultats négatifs parfois dans la brucellose subaiguë et presque toujours dans la brucellose chronique.

2. Les faux positifs sont dus à des communautés antigéniques entre *Brucella* et certaines *Yersinia enterocolitica* (sérotype 9), *Vibrio cholerae* (vaccination récente), *Francisella tularensis* et occasionnellement *E. coli* O157. Certaines maladies inflammatoires peuvent être à l'origine de faux positifs.

Autres tests

1. Le rose bengale (épreuve à l'antigène tamponné ou card-test) est un test qualitatif d'agglutination sur lame mettant en évidence les IgG. Elle utilise une suspension de *Brucella* inactivée et colorée par le rose bengale. Cette réaction est simple, se positive plus tardivement que le sérodiagnostic de Wright, mais reste plus longtemps positive.

2. La réaction de fixation du complément détecte les IgG et est donc comme la précédente plus tardivement et plus longtemps positive.

3. L'immunofluorescence indirecte est très sensible et spécifique. Elle est très utile pour le diagnostic des brucelloses chroniques car elle décèle des anticorps alors que les autres réactions sont devenues négatives et dans les cas de dissociation entre les résultats de la réaction de Wright et le rose bengale.

4. La recherche d'hypersensibilité retardée par intradermoréaction à la mélitine n'est plus réalisable faute de réactif commercialisé.

SÉROLOGIE DES RICKETTSIOSES

Les rickettsies étant difficilement cultivables, le diagnostic des infections dues à ces germes est souvent sérologique. L'immunofluorescence indirecte est la méthode de référence. Une séroconversion ou un titre unique supérieur à $1/128^e$ en IgG et supérieur à $1/64^e$ en IgM témoigne d'une infection récente à *R. conorii*.

DIAGNOSTIC DES INFECTIONS TUBERCULEUSES

Des tests sanguins (QuantIFERON, T-Spot) permettant de mettre en évidence la réponse immunitaire vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis* sont disponibles avec une bonne spécificité, mais une sensibilité moyenne (de l'ordre de 60-90 %).

Technique

Ces tests sont basés sur la mise en évidence de production d'interféron-gamma par les lymphocytes T du sujet testé après stimulation par des protéines de mycobactéries. Les réactions ne croisent pas avec le BCG. De ce fait, ces tests se positionnent en remplacement de l'intra-dermoréaction pour aider au diagnostic de tuberculose. Cependant, les tests ne distinguent pas la tuberculose-maladie de la tuberculose latente.

Indications

Pour le moment, seules quatre indications sont retenues par la Haute autorité de santé :

a) enquête autour d'un cas de tuberculose (seulement chez l'adulte de plus de 15 ans) ;

- b) à l'embauche des professionnels de santé et pour ceux travaillant en service à risque ;
- c) pour l'aide au diagnostic des formes extrapulmonaires de la tuberculose-maladie, du fait de la difficulté du diagnostic ;
- d) avant la mise en route d'un traitement anti-TNF-alpha.

ANTIGÈNES URINAIRES DE *LEGIONELLA*

Des antigènes solubles de *L. pneumophila* sont excrétés dans les urines par les sujets présentant une légionellose. Ils apparaissent dès le début de la maladie et sont présents même sous traitement antibiotique.

Les antigènes de *L. pneumophila* de séro groupe 1 (la plus fréquente des légionelles en pathologie) peuvent être détectés dans les urines par un test ELISA. Ce test très spécifique (99 % de spécificité) ne permet la détection que des légionelles appartenant à ce séro groupe ; néanmoins du fait de la fréquence de celui-ci, la sensibilité lors de l'infection à légionelles atteint 80 %. La présence de ces antigènes urinaires associée à des signes cliniques/radiologiques de pneumopathie affirme le diagnostic de légionellose.

ANTIGÈNES DE PNEUMOCOQUES ET D'*HAEMOPHILUS*

La recherche d'antigènes polysaccharidiques s'effectue à partir de divers produits biologiques, liquide céphalo-rachidien, urines, sérum. Pour *Haemophilus influenzae*, elle ne concerne que le sérotype b.

Pour le diagnostic d'infection pulmonaire à pneumocoque, il existe des trousse de technique rapide immuno-enzymatique à pratiquer sur les urines. Cette recherche n'est pas informative pour les enfants (positifs du fait de colonisation du pharynx). Pour les adultes, la sensibilité du test varie de 80 à 90 % et la spécificité de 76 à 97 %.

ANTIGÈNES D'*HELICOBACTER PYLORI*

La recherche d'antigènes dans les selles (technique non invasive) a une sensibilité de 96 % et une spécificité de 93 %.

ANTIBIOGRAMME

Définitions

1. *Concentration minimale inhibitrice* (CMI) : exprimée en mg/l ou µg/ml, c'est la plus faible concentration qui inhibe toute croissance bactérienne. L'antibiotique à tester est incorporé dans une série de milieux liquides ou solides à concentration croissante qui sont ensuite ensemencés avec la souche bactérienne à étudier. La lecture est faite après 24 heures de culture.

2. *CMI 50* : c'est la concentration inhibant 50 % des souches étudiées.

3. *CMI 90* : c'est la concentration inhibant 90 % des souches étudiées.

En pratique courante, on ne détermine pas la CMI des antibiotiques mais on l'évalue par des méthodes simplifiées (par exemple automates ou méthode par diffusion dite méthode des disques). La méthode des disques consiste à déposer à la surface d'une gélose ensemencée avec la souche étudiée des disques de papier buvard imprégnés de l'antibiotique.

4. *Concentrations critiques* : elles sont des bornes supérieure et inférieure de sensibilité ou résistance fixées en fonction de critères bactériologiques et pharmacocinétiques et des confrontations des données in vitro aux données cliniques. Elles sont fixées annuellement pour chaque antibiotique et espèce bactérienne par le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie.

Catégorisation clinique

La CMI est une caractéristique de la souche étudiée. Elle permet par comparaison aux concentrations critiques de classer la souche dans une des trois catégories : sensible (S), intermédiaire (I) ou résistante (R).

1. Une souche est catégorisée comme sensible à un antibiotique lorsque la CMI de l'antibiotique considéré est inférieure ou égale à la concentration critique inférieure (c) pour cet antibiotique ; il y a alors une forte probabilité de succès thérapeutique dans le cas d'un traitement systémique à dose recommandée.

2. La souche est résistante si la CMI de l'antibiotique est supérieure à la concentration critique supérieure (C) ; il y a alors forte probabilité d'échec thérapeutique avec l'antibiotique.

3. La souche est intermédiaire lorsque sa CMI est supérieure à (c) et inférieure ou égale à (C) ; le succès thérapeutique est alors imprévisible (il dépend entre autres de la concentration d'antibiotique au site infectieux).

EFFET BACTÉRICIDE DES ANTIBIOTIQUES

Il s'apprécie par détermination de la concentration minima bactéricide (CMB). La CMB est déterminée habituellement en évaluant le nombre de germes survivants après 18 heures de contact avec des concentrations croissantes d'antibiotiques. La CMB est définie classiquement comme la concentration laissant moins de 0,01 % de survivants. Actuellement, le seuil de 0,1 % est souvent retenu dans un souci d'uniformisation avec les études internationales.

Une autre manière d'étudier l'activité bactéricide est d'effectuer une cinétique de la bactéricidie en fonction du temps en présence d'une concentration fixe d'antibiotique (cinétique de bactéricidie horaire).

ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES

Dans certaines infections sévères (endocardites), il peut être utile de prescrire simultanément une association de deux antibiotiques pour obtenir un effet plus intense ou « synergique ». Ces associations ne doivent pas être faites au hasard car certaines sont au contraire « antagonistes ». Le laboratoire peut étudier au cas par cas l'effet in vitro de l'association soit en bactériostase, soit en bactéricidie. Cependant, ces tests laborieux ne sont plus pratiqués que dans de rares occasions.

En pratique

Les associations qui se montrent habituellement synergiques en bactéricidie, en particulier les associations de bêta-lactamines ou de glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) avec les aminosides sont utilisées empiriquement quand une bactéricidie rapide est nécessaire sans vérifier systématiquement l'effet synergique.

SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES DES PRINCIPALES ESPÈCES BACTÉRIENNES

Staphylocoques

Soixante-dix à 90 % des souches de *S. aureus* résistent à la pénicilline G (et à l'ampicilline) par production de pénicillinase.

En milieu hospitalier, 20 à 30 % sont résistants aux pénicillines M (oxacilline, cloxacilline) (souches méticillino-résistantes) et sont en outre résistants à la tobramycine et à l'amikacine (mais seulement 1 sur 5 à la gentamicine) ainsi qu'aux fluoroquinolones.

En milieu extra-hospitalier, moins de 5 % sont résistants à ces antibiotiques, environs 10 à 15 % sont résistants aux macrolides et peu de souches sont résistants à la pristinaamycine et à l'acide fusidique. Il existe maintenant des souches méticillino-résistantes moins multirésistantes que les souches hospitalières d'origine communautaire et responsables d'abcès sévères ou à répétition du fait de la production d'une toxine de Panton-Valentine.

La vancomycine et la téicoplanine sont actives à de rares exceptions près et sont utilisables dans les infections à staphylocoques multirésistants aux antibiotiques.

Streptocoques du groupe A

Cette espèce est toujours sensible aux pénicillines. Actuellement, 5 à 10 % des souches sont résistants aux macrolides (résistance croisée entre les divers macrolides). La résistance aux tétracyclines atteint 10 à 15 % des souches.

Pneumocoque

Actuellement, plus de 50 % des souches de pneumocoques ont une sensibilité diminuée à la pénicilline G (PSDP). La fréquence de résistance est encore plus importante chez les souches isolées d'otite chez l'enfant alors qu'elle est moindre chez les souches isolées chez l'adulte et chez les souches isolées de liquide céphalo-rachidien. Cette résistance est croisée envers les différentes bêta-lactamines, mais les niveaux de résistance sont assez faibles. Seul un faible pourcentage de souches est franchement résistant à l'ampicilline ou l'amoxicilline et à des céphalosporines injectables comme la ceftriaxone et le céfotaxime. Cependant, l'activité de certaines céphalosporines orales comme le céfclor et le céfixime est très médiocre contre les souches PSDP. Le choix de l'antibiotique dans les cas d'infections où le pneumocoque est fréquemment en cause se fait suivant les données d'activité habituelle in vitro, de pharmacocinétique et suivant le type d'infection. Il est important d'utiliser la bêta-lactamine choisie aux doses recommandées.

La fréquence de la résistance aux macrolides (résistance croisée entre les macrolides) dépasse 50 % ; elle est encore plus élevée chez les souches PSDP. La résistance au triméthoprim-sulfaméthoxazole est également fréquente et encore plus chez les souches PSDP. La fréquence de résistance aux tétracyclines est très élevée.

Entérocoques

Ces bactéries présentent une résistance naturelle de bas-niveau aux pénicillines et aux aminosides. Ceci ne contre-indique pas l'utilisation

des pénicillines. Celles-ci associées à la gentamicine présentent une synergie bactéricide qui en font le traitement de choix des infections sévères (endocardites) dues à ces bactéries. Quinze à vingt pour cent des souches en milieu hospitalier et 5 à 10 % en milieu extra-hospitalier ont une résistance de haut niveau à la gentamicine qui supprime en fait toute synergie avec les bêta-lactamines. Les macrolides sont peu actifs et 60 % environ des souches sont résistantes. Les souches sont souvent sensibles in vitro au triméthoprim-sulfaméthoxazole, mais l'activité in vivo dans les infections sévères est discutée. La plupart des souches de l'espèce *E. faecium* sont intermédiaires ou résistantes à l'ampicilline. En cas de résistance, la vancomycine ou la teicoplanine sont une alternative (cependant des épidémies à *E. faecium* résistants sont apparues, uniquement en milieu hospitalier).

Méningocoque

Les pénicillines restent actives (il existe des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G, mais les conséquences cliniques de cette diminution d'activité ne sont pas établies).

Gonocoque

Il existe de nombreuses souches productrices de pénicillinase.

Haemophilus influenzae

Environ 20 à 30 % des souches sont résistantes à l'ampicilline ou l'amoxicilline par production de bêta-lactamase. L'association amoxicilline-acide clavulanique est efficace contre ces souches.

Escherichia coli

Environ 50 à 60 % des *E. coli* isolés d'infections urinaire en ville sont résistants à l'ampicilline (production de bêta-lactamase). Quatre à six pour cent le sont aussi à l'amoxicilline-acide clavulanique et près de 20 % sont intermédiaires. La résistance aux céphalosporines de troisième génération est rare mais en augmentation en communauté (moins de 4 % des souches). Environ 20 % résistent au triméthoprim-sulfaméthoxazole. La résistance à la gentamicine est rare. La résistance aux fluoroquinolones qui a été longtemps inférieure à 5 % a augmenté pour se situer aux alentours de 10-13 % (plus élevée chez les patients masculins, âgés et multitraités aux antibiotiques).

Examens de laboratoire en virologie

par F. Freymuth et A. Vabret

QUE PRÉLEVER POUR UN DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE ?

La qualité du prélèvement est déterminante pour le diagnostic virologique (voir tableau 210).

1. Le site de prélèvement doit être choisi en fonction des données cliniques, du (ou des) virus à rechercher, et de la physiopathologie de l'infection.
2. Il doit être effectué précocement dans la maladie, en début de phase aiguë, période d'élimination virale intense, et avant tout traitement.
3. Il doit être suffisamment abondant pour contenir assez de cellules infectées, souvent plus riches en virus que les liquides extracellulaires.
4. Le transport au laboratoire doit s'effectuer rapidement.

Tableau 210. — Échantillons à prélever pour le diagnostic virologique.

TYPE DE PRÉLÈVEMENT	MÉTHODE DE PRÉLÈVEMENT
Sécrétions nasales ou trachéo-bronchiques	Aspiration à l'aide d'une petite sonde reliée à un flacon à prélèvement ou écouvillonner à l'aide d'un coton-tige. L'adjonction d'un milieu protecteur et le transport rapide sont indispensables pour la qualité de l'analyse
Sécrétions pharyngées	Écouvillonnage à l'aide d'un coton-tige une quantité suffisante de sécrétions, que l'on remet en suspension dans le milieu de transport
Selles	Prélever un petit volume (1 noisette) de matières fécales ou quelques ml de selles diarrhéiques ; on peut aussi procéder par écouvillonnage rectal et l'adjonction de milieu de transport n'est pas obligatoire
Lésions vésiculeuses	Elles contiennent souvent peu d'exsudat. Le prélèvement est effectué par écouvillonnage du plancher des vésicules, des pustules, des ulcérations, ou de la conjonctive. L'écouvillon est exprimé dans quelques gouttes de milieu de transport
Liquide céphalo-rachidien	Recueillir 0,3 à 0,5 ml dans un flacon sec, stérile. Il est préférable de ne pas ajouter de milieu de transport pour éviter une dilution de l'échantillon
Urines	Recueillir environ 15 ml dans un flacon contenant du milieu de transport
Biopsies ou prélèvements post-mortem	Dans un flacon sec, stérile, en l'absence de tout fixateur histologique

Tableau 210. — Échantillons à prélever pour le diagnostic virologique. (suite)

TYPE DE PRÉLÈVEMENT	MÉTHODE DE PRÉLÈVEMENT
Sang pour recherche de virémie	Prélever au moins 10 ml de sang aseptiquement par ponction veineuse dans un tube stérile hépariné. Si la recherche virale dans le sang implique des méthodes PCR (détection et quantification du VIH, HCV, HBV, EBV), le sang doit être prélevé sur un anticoagulant autre que l'héparine, et l'échantillon doit être strictement réservé à cette analyse. Dans tous ces cas, le transport au laboratoire doit s'effectuer très rapidement
Recherche d'anticorps	Prélever le sang dans un tube sec, sans anticoagulant. La quantité à prélever est fonction de l'âge du malade et du nombre d'antigènes à tester. D'une façon générale, on prélève 5 à 10 ml de sang chez l'adulte, et 1 à 3 ml chez l'enfant

RECHERCHE DIRECTE DES VIRUS

Tableau 211. — Méthodes de recherche directe des virus.

VIRUS	TECHNIQUE								
	DIAGNOSTIC RAPIDE					CULTURE CELLULAIRE			
	ME	IF	EIA	AGGL	PCR	MRC5	L CONT	RS	LYMPHO
Herpes simplex (HSV)	-	+	+	-	+ ¹	+	+	+	-
Varicelle-zona (VZV)	+	+	-	-	+ ¹	+	d	+	-
Cytomégalo virus (CMV)	-	+	-	-	+ ¹	+	-	-	+
Epstein-Barr (EBV)	-	-	-	-	+ ¹	-	-	-	+
Herpesvirus 6,8	-	-	-	-	+ ¹	-	-	-	+
Adénovirus	-	+	+	-	+	+	+	d	-
Adénovirus non cultivable	+	-	+	+	+	-	-	-	-
Poxvirus vaccine, cowpox	+	-	-	-	+	+	+	+	-
Papillomavirus (HPV)	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Polyomavirus : JC, BK	-	-	-	-	+ ¹	-	-	-	-
Poliovirus	-	-	-	-	+ ²	+	+	+	-
Coxsackie A	-	-	-	-	+ ²	d	-	-	-

Aggl : test d'agglutination ; MRC5 : fibroblastes humains embryonnaires ; L cont : lignée continue humaine (par exemple, HeLa) et animale, (par exemple, Vero) ; RS : rein de singe primaire ;

Lympho : culture lymphocytaire.

+ : test utile et disponible ; - : test non intéressant pour le diagnostic ou non disponible ;

d : résultat variable.

1. Recherche possible dans le LCR (encéphalites).

2. Recherche d'entérovirus.

3. Détection et quantification de l'ARN du VIH-1, de l'ADN intracellulaire VIH-1, des génomes des virus HBV, HCV, HDV, HEV.

Tableau 211. — Méthodes de recherche directe des virus. (suite)

VIRUS	TECHNIQUE								
	DIAGNOSTIC RAPIDE					CULTURE CELLULAIRE			
	ME	IF	EIA	AGGL	PCR	MRC5	L CONT	RS	LYMPHO
Coxsackie B	-	-	-	-	+ ²	+	+	+	-
ECHO	-	-	-	-	+ ²	+	+	d	-
Rhinovirus	-	-	-	-	+	+	-	d	-
Coronavirus 229E, OC43, NL63, HKU	-	-	-	-	+	d	-	-	-
Influenza A, B	-	+	+	-	+	-	+	+	-
Para-influenza 1, 2, 3	-	+	-	-	+	-	-	d	-
Virus respiratoire syncytial (VRS)	-	+	+	-	+	+	+	d	-
Métapneumovirus (HMPV)	-	+	+	-	+	-	-	-	-
Bocavirus	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Oreillons	-	+	-	-	+ ¹	-	-	+	-
Rougeole	-	+	-	-	+ ¹	-	-	d	+
Rotavirus	+	-	+	+	+	-	-	d	-
Norwalk, Calicivirus	+	-	-	-	+	-	-	-	-
Astrovirus	+	-	+	-	+	-	-	-	-
Hépatite A (VHA)	-	-	+	-	+	-	-	-	-
Hépatite E (VHE)	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Hépatite B (VHB)	-	+	+	-	+ ³	-	-	-	-
Hépatite D (VHD)	-	-	+	-	+ ³	-	-	-	-
Hépatite C (VHC)	-	-	-	-	+ ³	-	-	-	-
VIH 1, 2	-	-	+	-	+ ³	-	-	-	+
HTLV	-	-	-	-	+	-	-	-	+

Aggl : test d'agglutination ; MRC5 : fibroblastes humains embryonnaires ; L cont : lignée continue humaine (par exemple, HeLa) et animale, (par exemple, Vero) ; RS : rein de singe primaire ; Lympho : culture lymphocytaire.

+: test utile et disponible ; -: test non intéressant pour le diagnostic ou non disponible ;

d : résultat variable.

1. Recherche possible dans le LCR (encéphalites).

2. Recherche d'entérovirus.

3. Détection et quantification de l'ARN du VIH-1, de l'ADN intracellulaire VIH-1, des génomes des virus HBV, HCV, HDV, HEV.

I. ISOLEMENT DU VIRUS PAR INOCULATION

Les virus ne peuvent se multiplier que dans des cellules vivantes. L'inoculation à l'animal est très rarement utilisée. De nombreux types de cellules sont cultivables in vitro : cellules diploïdes embryonnaires humaines, type MRC5, lignées continues humaines (Hep2, HeLa...) ou animales (Vero, MDBK...). Malheureusement aucune lignée n'est sensible à la totalité des virus humains. Les cultures cellulaires sont choisies en fonction du ou des virus à rechercher, et sur les

indications fournies par la clinique. C'est une technologie difficile à maîtriser en permanence, et de multiples facteurs peuvent la mettre en défaut : virus non cultivable ou neutralisé dans la prélèvement (anticorps, interféron) ou inactivé pendant le transport ; cellules devenues insensibles car contaminées (mycoplasmes), ou à la suite de multiples passages en série. Les conditions de prélèvement exigeantes, le délai de réponse de quelques jours et la non-détection de certains virus, font que l'isolement par culture est une méthode de moins en moins utilisée.

Principe

1. Après l'inoculation du prélèvement aux cellules, la présence virale est reconnue au bout de quelques jours ou semaines : a) par visualisation de lésions cellulaires (effet cytopathogène) ; b) par détection immunologique d'antigènes viraux intra- ou extracellulaires (par exemple, recherche de virus influenza après 4 jours de culture sur cellules MDBK) ; c) par mise en évidence d'acides nucléiques viraux par réaction de polymérisation en chaîne (PCR, voir p. 1767).

2. Pour accélérer la détection virale en culture, on peut utiliser les outils immunologiques et moléculaires pour détecter des protéines ou acides nucléiques viraux apparus dès les premières 24^e-48^e heures de la culture. La méthode a été développée pour le cytomégalo-virus, mais elle est, a priori, utilisable pour tout virus se multipliant in vitro.

Interprétation

Toute présence de virus infectieux est la résultante d'une multiplication virale, même minime et asymptomatique. Mais le portage viral peut se prolonger dans la période post-aiguë d'une infection au niveau des sites de prélèvement usuels (nez, gorge, selles, urine).

La présence d'un virus dans un de ces échantillons peut traduire :

1. Une réplication virale active, liée à une infection aiguë, symptomatique ou asymptomatique (grippe, méningite à entérovirus, diarrhée à rotavirus, hépatite à virus A).

2. Une infection virale chronique : virémie des infections à VIH, des hépatites chroniques B et C, des infections à CMV, EBV.

3. Une réactivation d'une infection latente : récurrence de l'herpès, du cytomégalo-virus, de l'EBV, d'infection par un HPV (verruge, condylome).

II. MISE EN ÉVIDENCE DES CONSTITUANTS VIRAUX

La recherche des particules virales ou celle des constituants viraux (acides nucléiques, protéines antigéniques) dans le prélèvement a pour intérêt de fournir un résultat en quelques heures, d'être adaptée à la recherche de virus dont la culture est difficile ou impossible, et de ne pas nécessiter le maintien de l'infectiosité du virus dans le prélèvement (voir tableau 211, p. 1568).

Microscopie électronique

Seules de grandes concentrations virales dans l'échantillon sont détectables par ce procédé (titre d'au moins 10⁷). C'est le cas de certains virus responsables de diarrhées et non cultivables : calicivirus, astrovirus, agent de Norwalk, coronavirus, Adénovirus 40 et 4, ou de virus associés à des lésions cutanées : poxvirus (*Molluscum contagiosum*, virus du cowpox).

Détection immunologique

1. Détection d'antigènes viraux intracellulaires

La détection immunologique directe de protéines virales dans les échantillons cliniques constitue une étape importante du diagnostic virologique. Les principales applications sont la détection des antigènes du VRS ou des virus grippaux dans les sécrétions respiratoires, le diagnostic des conjonctivites ou des lésions cutanéomuqueuses à virus herpès simplex ou à adénovirus.

La technologie de ces tests est simple et rapide. Pour la recherche des virus respiratoires, les sécrétions nasales ou trachéo-bronchiques sont prélevées par aspiration. Les antigènes viraux sont révélés par des anticorps monoclonaux fluorescents. De nombreux virus respiratoires peuvent ainsi être identifiés en moins de 2 heures (voir tableau 211, p. 1568).

2. Détection d'antigènes par des techniques immunologiques en phase solide

Les antigènes viraux solubles (virions ou protéines virales : antigène P24 du VIH, antigène HBs) ou les antigènes viraux extraits des cellules infectées (VRS, virus influenza, rotavirus...) peuvent être détectés sur un support (microplaques, billes) recouvert d'anticorps capturant l'antigène (technique sandwich). Le complexe antigènes-anticorps peut être visible, sous forme d'agglutinats de particules (latex). Il est plus souvent révélé par une technique immuno-enzymatique (voir tableau 211, p. 1568). Ces méthodes sont simples, rapides (quelques heures) et pour la plupart quantitatives. Elles sont en général aussi sensibles que l'immunofluorescence ; elles exigent un test de confirmation comme contrôle de spécificité.

Biologie moléculaire

Les acides nucléiques viraux (ADN ou ARN) sont extraits de l'échantillon. La qualité de l'extraction est un élément clé de l'efficacité des outils de biologie moléculaire. Puis ils sont amplifiés par une réaction de polymérisation en chaîne (PCR), directement (virus à ADN), ou après transformation par une transcriptase inverse (virus à ARN).

Ces techniques sont complexes, difficiles à standardiser et imposent de nombreux contrôles ; elles ne peuvent être réalisées que par du personnel qualifié et dans des locaux adaptés. Elles ont deux limites : d'une part le risque de contamination des échantillons par un produit d'amplification issu de l'environnement, une petite gouttelette d'aérosol (10-6 µl) pouvant contenir jusqu'à 10^5 amplicons ; d'autre part la détection d'un génome viral peut correspondre à une infection virale latente, que la quantification virale et la détection d'acides ribonucléiques messagers (transcrits) permettent d'exclure.

En pratique, l'usage des techniques PCR s'est beaucoup étendu aujourd'hui dans le diagnostic virologique en raison de la disponibilité commerciale de trousses et d'automates de PCR, et de l'existence de nombreux virus non cultivables ou très difficilement cultivables : VIH, HTLV, virus des hépatites A, B, C, D et E, parvovirus B19, virus d'Eps-tein-Barr, virus de la rubéole, de la rougeole, papillomavirus humain, polyomavirus JC, coronavirus, bocavirus. Elles sont aussi essentielles lorsque les virus sont présents en quantité réduite dans les prélève-

ments (encéphalites herpétiques, méningites à entérovirus) et pour la détection des mutations de résistance aux antiviraux.

Le développement de ces techniques moléculaires permet aujourd'hui la quantification des acides nucléiques viraux, la recherche de plusieurs virus dans le même test (techniques multiplex), et la disponibilité d'outils beaucoup plus rapides, permettant d'obtenir un résultat en environ 3 à 4 heures (PCR en temps réel).

DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE INDIRECT (TITRAGE DES ANTICORPS)

Le diagnostic sérologique repose sur la séroconversion ou l'augmentation significative du titre des anticorps, sur deux sérums séparés de 1 à 2 semaines. La méthode ELISA est très sensible, spécifique et permet la caractérisation de l'isotype (IgG ou IgM) des immunoglobulines.

Interprétation

1. Les anticorps de classe IgM sont présents au cours des primo-infections virales (parfois dans des réinfections ou réactivations virales), et cet examen est particulièrement utile dans les infections où les virus sont difficilement détectables : rougeole, varicelle, hépatite à HAV, infection à CMV, parvovirus B19.

2. Un autre moyen de caractériser une primo-infection est la détermination de l'avidité des anticorps IgG. Une technique sérologique simple permet de distinguer les anticorps IgG de faible avidité pour l'antigène (inférieure à 30 %) associés à une primo-infection des anticorps résiduels d'une infection ancienne, très avides pour l'antigène (avidité supérieure à 70 %). Cette méthode est très utilisée dans le diagnostic de la rubéole, de la primo-infection à CMV et de l'hépatite A.

INFECTIONS VIRALES DU SYSTÈME NERVEUX

I. MÉNINGITES LYMPHOCYTAIRES

Voir tableau 212.

Méthodes

1. L'examen prioritaire est la recherche des entérovirus dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) : virus ECHO, virus coxsackie, poliovirus et du virus ourlien. Ces deux dernières sont devenues des causes exceptionnelles en France. La possibilité de détecter l'ARN des entérovirus par PCR est très intéressante pour le diagnostic en raison de sa rapidité. Cette méthode ne permet pas de différencier les virus coxsackie, ECHO et les poliovirus entre eux puisque la portion amplifiée du génome (région 5' NC) est commune à ces virus.

2. D'autres prélèvements peuvent être effectués s'il existe des signes cliniques d'appel : pharyngé en cas de pharyngite, de parotidite ou de contage ourlien ; de selles en cas de diarrhée.

3. Le titrage des anticorps sériques IgG et IgM (en ELISA) est intéressant pour le diagnostic d'une infection ourlienne.

Tableau 212. — Infections virales du système nerveux : diagnostic virologique.

	LIQUIDE CÉPHALO- RACHIDIEN	NASO- PHARYNX	SELLES	SÉRUM
Méningite à entérovirus (coxsackie, ECHO)	PCR, culture	Culture	Culture	
Méningite ourlienne	PCR (culture)	IF		IgM/IgG
Méningoencéphalite HSV	PCR (IFN-alpha, anticorps)			
Encéphalites à arbovirus	PCR (culture)			Sérologie *
Encéphalites post-infectieuses				IgM
Encéphalite VIH	PCR (Ag P24)			
Encéphalites à virus JC, CMV, EBV, VZV, HHV-6	PCR			
Poliomyélite (poliovirus I, II, III)	PCR (culture)	Culture	Culture	
Guillain-Barré (CMV, EBV)	PCR			
Radiculite (HSV, VZV)	PCR			IgM
Paraparésie spastique tropicale (HTLV-1)	PCR			Sérologie
Panencéphalite sclérosante subaiguë (rougeole)	PCR et sérologie			

IF : immunofluorescence.

* Recherche faite à l'Institut Pasteur.

II. ENCÉPHALITES, MÉNINGOENCÉPHALITES, MYÉLOPATHIES, PARALYSIES, POLYRADICULONÉVRITES

Voir tableau 212.

Méthodes

Plus que dans toute autre situation, la recherche virale a besoin d'être orientée par la clinique et l'épidémiologie.

1. L'examen à réaliser en priorité est l'étude du LCR :

a) la recherche virale par isolement en culture ou détection d'antigène est inutile car très souvent négative ;

b) les méthodes de détection génomique par PCR sont en revanche particulièrement indiquées. Il faut privilégier la recherche d'HSV en raison de sa fréquence ;

c) la recherche d'anticorps dans le LCR est utile dans les encéphalites à Herpès virus simplex, et la pan-encéphalite sclérosante subaiguë associée au virus de la rougeole ; elle peut être orientée sur d'autres causes s'il existe des titres très élevés d'anticorps dans le sérum ou des IgM ;

d) le dosage d'IFN-alpha dans le LCR, par une méthode biologique ou immunologique, et si possible en comparaison avec un dosage sérique, est un indicateur indirect intéressant d'une cause virale ;

e) selon les signes cliniques, d'autres prélèvements peuvent être utiles : pharyngé, cutané, nasal ou bronchique, de selles, d'urine.

2. Pour orienter les autres investigations, on doit tenir compte de l'âge, du terrain, et du contexte épidémiologique :

- a) recherche des virus responsables de fièvres éruptives chez l'enfant ;
- b) recherche de CMV, de JCV (leuco-encéphalite multifocale progressive) chez l'immunodéprimé ;
- c) recherche d'arbovirus en cas de séjour récent dans une zone à risque : Europe de l'Est, Afrique, Asie.

Interprétation

1. La présence de virus dans le LCR signe l'infection virale du système nerveux.

2. La présence de virus dans les autres prélèvements (gorge, selles, urines) peut relever la porte d'entrée de l'infection ou voie d'élimination virale liée à l'atteinte neurologique, mais aussi correspondre à portage viral associé (entérovirus dans les selles) sans lien étiologique.

3. Le virus est trouvé dans le système nerveux des infections virales primitives (méningites à entérovirus, encéphalites à virus HSV, CMV ou à VIH), mais est en général absent des atteintes secondaires (encéphalites post-infectieuses, syndrome de Guillain-Barré).

4. La présence d'anticorps anti-virus dans le LCR ne signifie pas obligatoirement une atteinte du système nerveux en raison d'un transfert passif possible au travers de membranes inflammatoires : le dosage des anticorps anti-virus dans le LCR correspond à une synthèse locale si le rapport anticorps sérum/anticorps LCR est inférieur ou égal à 20.

INFECTIONS VIRALES RESPIRATOIRES

Les infections respiratoires aiguës, touchant les voies aériennes supérieures et inférieures, sont très fréquentes. Au moins 200 virus peuvent être en cause. La recherche virale peut être orientée selon le syndrome respiratoire, même s'il n'existe pas de parallélisme strict entre une atteinte clinique et un virus ou un groupe de virus donné (tableau 213). De nombreux facteurs liés au terrain et à l'environnement entrent en compte dans le développement de ces infections :

1. L'âge : les nourrissons et les jeunes enfants sont particulièrement exposés aux virus respiratoires, parce que non immunisés contre ces agents. Tous les virus et tous les tableaux cliniques sont possibles. Chez les adolescents et les adultes, et en dehors de la grippe, les autres infections virales respiratoires sont beaucoup moins fréquentes. Les adultes fragilisés par un âge avancé ou une maladie sous-jacente (bronchopneumopathie chronique obstructive, asthme, cardiopathies) constituent une cible privilégiée des virus respiratoires, avec le développement possible de pneumonies ou de broncho-pneumonies.

2. La saisonnalité des infections virales respiratoires est importante à considérer pour orienter la recherche virale.

3. Des pneumonies peuvent compliquer les viroses systémiques telles que la varicelle ou la rougeole, et les sujets fragilisés (interventions chirurgicales lourdes, réanimation...) ou fortement immunodéprimés (traitement immunosuppresseurs, SIDA) peuvent en cas d'infection par certains virus, développer des affections respiratoires graves, parfois à l'origine d'une dissémination hématogène : pneumopathies herpétique, à adénovirus et à cytomégalovirus surtout.

Tableau 213. — Infections virales respiratoires de l'enfant.

	VIRUS	ASPIRATION NASALE	AUTRES PRÉLÈVEMENTS
Rhinite	Rhinovirus, coronavirus VRS, HMPV, adénovirus, virus para-influenza	PCR (culture) IF (PCR)	
Rhino-pharyngite	Adénovirus, virus influenza	IF, culture, PCR	
Angine	HSV, coxsackie, ECHO Virus d'Epstein-Barr		Nasopharynx : culture (PCR) Sérologie sang
Otite : moyenne aiguë	Rhinovirus Virus respiratoire syncytial	PCR Culture et PCR	Nez : PCR Nez : culture et PCR
Grippe	Virus influenza A/B, rhinovirus	IF ou EIA, culture, PCR	
Laryngo-trachéite	Virus para-influenza 1, 2, 3 Virus influenza, RSV, adénovirus, HMPV	IF, PCR (culture)	
Bronchite aiguë	Rhinovirus Virus influenza, para-influenza, RSV, adénovirus	IF, PCR (culture)	
Bronchiolite	VRS, HMPV, virus para-influenza Virus influenza, rhinovirus, adénovirus, coronavirus	IF, PCR (culture)	
Pneumonie	Virus influenza, adénovirus Virus para-influenza, rhinovirus	IF et culture IF, PCR (culture)	Aspiration trachéo-bronchique Aspiration trachéo-bronchique
Pneumopathies de l'immunodéprimé	Cytomégalo virus, adénovirus Virus de la rougeole, HSV, tous virus respiratoires	IF, PCR	Aspiration trachéo-bronchique lavage bronchiolo- alvéolaire

VRS : virus respiratoire syncytial ; HSV : virus Herpès simplex. EIA : immunoenzymologie ;
IF : immunofluorescence ; PCR : réaction de polymérisation en chaîne.

Diagnostic

Chez tous les sujets, et quel que soit le tableau clinique, la recherche virale doit être faite sur les sécrétions nasales ou trachéo-bronchiques ; il faut y ajouter une recherche sur le lavage broncho-alvéolaire chez les sujets immunodéprimés.

1. Le diagnostic direct par détection d'antigène viral (immunofluorescence, méthode immuno-enzymatique) est une méthode de diagnostic d'une virose respiratoire simple, rapide et économique. La présence d'antigène viral dans un prélèvement respiratoire a une valeur diagnostique importante car elle correspond à l'infection du tissu nasal, bronchique ou alvéolaire par le virus. L'isolement des virus respiratoires en culture a la même valeur diagnostique, mais est plus difficile à mettre en œuvre. Il demeure important pour le typage des souches et la surveillance épidémiologique.

2. Les techniques PCR peuvent être utilisées pour le diagnostic dans la majorité des infections virales respiratoires où la charge virale de l'échantillon est importante : grippe, laryngite, bronchite, bronchiolite, pneumonies... bien que l'on dispose souvent de techniques simples et rapides de détection virale. Elles sont indispensables pour rechercher les rhinovirus, coronavirus, bocavirus et CMV.

3. La sérologie des viroses respiratoires présente très peu d'intérêt pour le diagnostic, et ne doit pas être utilisée.

Interprétation

1. La présence d'un virus dans le nez ou les bronches d'un enfant non immunodéprimé signe en principe l'infection virale. Il n'existe habituellement pas de portage de virus au niveau des voies aériennes, sauf les quelques jours (ou semaines) qui suivent l'épisode aigu viral.

2. Dans le cas des pneumopathies des sujets immunodéprimés, l'interprétation des résultats est plus délicate. Le portage chronique des virus respiratoires est possible, et d'autres virus, en particulier le cytomégalo virus, sont responsables de pneumopathies.

GASTRO-ENTÉRITES VIRALES

Fréquentes chez l'enfant et toujours épidémiques, elles sont surtout liées à une infection par les rotavirus, les astrovirus et les adénovirus non cultivables. D'autres virus sont parfois trouvés : l'agent de Norwalk, et plus rarement des calicivirus, et coronavirus.

Méthodes

1. Compte tenu de la charge virale habituellement élevée des selles des enfants atteints de gastro-entérites, les techniques de routine sont des tests simples d'agglutination qui permettent la détection rapide des rotavirus et adénovirus (voir tableau 211, p. 1568). Des tests immuno-enzymatiques ont été développés pour rechercher les adénovirus et les astrovirus.

2. Pour tous les autres virus non détectables par un test antigénique la recherche du génome viral par PCR représente la seule méthode diagnostique possible.

Interprétation

La présence de virus dans les selles ne signe pas forcément l'origine virale d'une diarrhée. Il existe un portage asymptomatique possible d'entérovirus et d'adénovirus. Le critère majeur est le titre élevé de virus dans les selles. Le seuil de positivité des techniques d'agglutination correspond à cette exigence.

INFECTIONS VIRALES DES CELLULES SANGUINES

Anémie, prolifération lymphoïde et lymphopénie sont les manifestations principales pouvant découler de l'infection des lignées sanguines par les virus.

Virus et maladies en cause

1. Le parvovirus B19 infecte des précurseurs érythroïdes médullaires et provoque une érythroblastopénie chez les sujets atteints d'anémies hémolytiques constitutionnelles, et des anémies chroniques chez le fœtus et les sujets immunodéprimés. La recherche de l'ADN génomique par PCR dans le sang et le dosage des anticorps IgG et IgM anti-parvovirus B19 par ELISA constituent le pivot du diagnostic virologique.

2. D'autres virus infectent les cellules lympho-monocytaires : CMV, EBV, HHV-6, HHV-7, HHV-8, VIH, HTLV, le virus de la rougeole. Ces infections sont à l'origine de proliférations cellulaires bénignes ou malignes : a) syndrome mononucléosique des primo-infections à EBV et à CMV chez le sujet non immunodéprimé ; b) leucémie à cellule T de l'adulte avec le virus HTLV-1 ; c) lymphome de Burkitt de l'enfant africain avec l'EBV ; d) sarcome de Kaposi avec l'HHV-8. À l'inverse, l'infection par le VIH entraîne directement ou indirectement, une destruction lente et progressive des lymphocytes T CD4+.

SYNDROMES MONONUCLÉOSIQUES

Ils traduisent principalement une primo-infection à virus d'Epstein-Barr (voir p. 775) ou à cytomégalo virus (voir p. 771). Une erreur communément répandue y assimile la primo-infection à VIH, en réalité responsable d'un syndrome *mononucleosis like* rappelant les signes cliniques de ce syndrome mais n'en exprimant pas les signes hématologiques (voir ci-dessous).

I. VIRUS D'EPSTEIN-BARR

Diagnostic virologique

1. Recherche des agglutinines hétérophiles de la mononucléose infectieuse (habituellement par un test sur lame : « MNI test »).

2. Dosage des anticorps anti-EBV par ELISA ou immunofluorescence : anti-VCA (*viral capsid antigen*), anti-EA (*early antigen*) et anti-EBNA (*nuclear antigen*) ; ces derniers apparaissant plus tardivement, leur présence exclut une infection en cours ou récente.

3. La culture du virus est longue et fastidieuse, et le diagnostic moléculaire est à la base du diagnostic virologique, notamment dans certaines formes d'infection : encéphalites (PCR sur le liquide céphalo-rachidien) et lymphomes (PCR et hybridation in situ).

Interprétation

Une mononucléose infectieuse en phase aiguë est caractérisée par les résultats suivants :

- a) présence d'anticorps hétérophiles (sauf chez le jeune enfant) et d'anticorps IgM et IgG anti-VCA ;
- b) absence d'anticorps anti-EBNA.

II. CYTOMÉGALOVIRUS

Diagnostic virologique

1. Sujet non immunodéprimé. Le diagnostic de primo-infection repose sur la détection d'IgM et d'IgG anti-CMV par ELISA. L'existence d'une virémie peut être montrée par PCR.

2. Infections congénitales et du sujet immunodéprimé. Les techniques de recherche directe sont indispensables : l'apparition d'une virémie à CMV est prédictive de complications générales et viscérales (pneumonie, encéphalite).

a) La recherche de l'antigénémie leucocytaire p65 et la culture leucocytaire sont aujourd'hui abandonnées.

b) La recherche de l'ADN génomique par PCR est réalisable dans les leucocytes, le lavage bronchiolo-alvéolaire, le liquide céphalo-rachidien, le plasma. Le niveau de la virémie plasmatique est un indicateur intéressant de l'intensité de l'infection virale.

VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE

L'intervention du laboratoire de virologie dans le diagnostic et la surveillance de l'infection par le VIH concerne en routine quatre domaines principaux : reconnaissance de la séropositivité, diagnostic de la primo-infection, suivi des patients infectés (incluant la résistance aux anti-rétroviraux), et diagnostic de l'infection chez le nouveau-né de mère infectée.

I. PHASE DE SÉROPOSITIVITÉ

Diagnostic

Le diagnostic d'infection par le VIH est effectué en deux temps : une analyse de dépistage, qui, positive, doit toujours être complétée par une analyse de confirmation.

1. L'analyse de dépistage repose actuellement sur la réalisation de deux techniques ELISA, dont une au moins est une technique dite combinée (dépistage des anticorps anti-VIH-1/2 et de l'antigénémie p24). Un rapport de la Haute autorité de santé d'octobre 2008 recommande une seule technique ELISA combinée dans le cadre du dépistage de l'infection par le VIH. L'application de cette recommandation est attendue.

2. L'analyse de confirmation est un western blot ou un immunoblot.

3. En cas de difficultés dans l'interprétation des résultats, et surtout si le contexte clinique est en faveur d'une exposition au VIH, une exploration par d'autres moyens diagnostiques doit être envisagée (tests moléculaires, sérologies spécifiques de variants...).

Attention ! L'infection par le VIH n'est établie que lorsque le résultat de l'analyse de confirmation est positif sur le premier prélèvement, et que des résultats concordants sont obtenus sur un second prélèvement, devant être obligatoirement réalisé afin d'éliminer une erreur d'identité.

Mesures à prendre

1. La remise du résultat du test doit être réalisée de manière confidentielle, et fait l'objet d'une information par le médecin ou le biologiste.

2. La découverte d'une séropositivité VIH fait l'objet d'une déclaration obligatoire (depuis 2003). Cette déclaration est initiée par le biologiste, complétée par le clinicien, et se fait grâce à un logiciel d'anonymisation.

II. PHASE DE PRIMO-INFECTION

Diagnostic

Il repose sur la recherche simultanée des anticorps anti-VIH-1 et -2 et des marqueurs viraux (antigénémie p24 et ARN VIH-1 plasmatique).

Interprétation

1. Une virémie peut être décelée avant l'apparition des anticorps (pré-séroconversion), soit par détection de l'ARN VIH-1 dans le plasma vers le 12^e jour après la contamination, soit par celle de l'antigène p24 vers le 15^e jour. Ces examens ne concernent que le VIH-1.

2. Les anticorps apparaissent vers la 3^e semaine après la contamination. Les premiers à apparaître sont ceux dirigés contre les protéines d'enveloppe (gp160, gp41) et contre la protéine p24. Toute séroconversion doit être contrôlée sur un nouveau prélèvement sanguin.

3. En cas d'exposition accidentelle, professionnelle notamment, au VIH-1/2, il est habituel de rechercher l'antigène p24 ou l'ARN VIH-1 plasmatique entre le 12^e et le 26^e jour, et les anticorps anti-VIH le jour même puis 1 mois, 3 mois et 5 mois après le contact infectant. Compte tenu de la performance des techniques disponibles, un résultat négatif du test de dépistage 6 semaines après une exposition supposée peut être considérée comme signant l'absence d'infection par le VIH.

III. SUIVI DES PATIENTS INFECTÉS

Qu'ils soient traités ou non, la surveillance régulière de la charge virale, associée à la numération des CD4⁺, permet de suivre l'évolution de l'infection et/ou de juger de l'efficacité anti-virale du traitement. Le traitement optimal permet d'obtenir une charge virale plasmatique VIH-1 inférieure à 40-50 copies/ml, et un taux de CD4⁺ supérieur à 350-500/mm³. La fréquence du suivi est en moyenne de quatre consultations par an.

Méthodes

1. *Charge virale plasmatique.* Les techniques de quantification de l'ARN VIH-1 plasmatique reposent sur l'amplification de la cible (génom viral) : techniques PCR ou NASBA, ou celle du signal d'hybridation (ADN branché). Elles sont standardisées et commercialisées. Leur seuil de détection est de 40 à 50 copies/ml. Elles ne concernent que le VIH-1 (groupe M et parfois O). La mesure de l'ARN VIH-2 n'est pas disponible en pratique courante. Les patients infectés par le VIH-2 en France sont inclus dans une cohorte nationale de suivi, et les examens virologiques sont centralisés dans quelques laboratoires.

2. *Mutations du génome viral.* Il existe des tests génotypiques permettant de rechercher dans le gène cible des anti-rétroviraux des mutations associées à la résistance aux anti-rétroviraux. Le rendu et la discussion des résultats de ces examens se font le plus souvent dans le cadre de réunions multidisciplinaires, incluant les virologues, les cliniciens, et les pharmacologues. Pour chaque patient nouvellement détecté positif pour le VIH-1, un génotypage de résistance est systématiquement réalisé pour détecter d'éventuelles mutations de résistance présentes sur la souche transmise (TDR pour *transmitted drug resistance*).

Interprétation

Les résultats de quantification de l'ARN VIH-1 sont donnés sous forme logarithmique (\log_{10}). Une variation de la charge virale entre deux mesures chez un même patient n'est significative que si elle dépasse 0,5.

Les infections intercurrentes, une vaccination peuvent l'augmenter légèrement.

IV. NOUVEAU-NÉ DE MÈRE INFECTÉE PAR LE VIH

L'objectif est de poser le diagnostic de non-contamination ou au contraire d'infection du nourrisson, et ceci, le plus rapidement possible. Les anticorps maternels sont détectables dans le sérum des nouveau-nés pendant 15 à 18 mois en l'absence de contamination, ce qui exclut toute utilisation de la sérologie dans ce cadre. Tous les nouveau-nés de mère infectée par le VIH-1 sont inclus dans une cohorte de suivi, et reçoivent systématiquement une chimiothérapie anti-rétrovirale pendant 4 semaines (voir p. 752).

Diagnostic

Basé sur la mise en évidence de l'ARN plasmatique du VIH-1 et, surtout, de la détection de l'ADN VIH-1 intra-cellulaire à partir de cellules sanguines. En pratique, les examens virologiques sont effectués à la naissance, puis à 1, 3 et 6 mois. La culture du VIH-1 nécessite un confinement de niveau 3 et est de plus en plus abandonnée. Pour poser le diagnostic d'infection, il est nécessaire d'avoir deux prélèvements positifs.

INFECTION À HTLV

Syn : *Human T-cell Lymphocytotropic Virus*.

Diagnostic virologique

Il repose sur la détection d'anticorps anti-HTLV-1/2, dans un contexte clinique (leucémie à lymphocytes T, paraparésie spastique tropicale) ou épidémiologique particulier (régions d'endémie : voir Infections humaines à rétrovirus, p. 774). Un test de confirmation par immunoblot ou western blot doit être pratiqué sur un 2^e échantillon. Dans les situations où l'interprétation des résultats sérologiques est difficile, le seul recours possible est la mise en évidence ou la quantification du génome viral dans le sang.

Interprétation

1. La séroconversion avec ou sans présence d'IgM témoigne d'une primo-infection virale des cellules sanguines. Plus simple à mettre en évidence qu'une recherche virale directe, elle impose néanmoins d'être toujours contrôlée par un test de confirmation.

2. Il faut connaître les limites d'interprétation de la présence d'anticorps IgM. Outre le caractère transitoire de la réponse IgM au cours des primo-infections, il peut exister des réponses IgM dans les récurrences ou les réinfections (CMV, EBV, VZV), de réactivations non spécifiques de clones producteurs d'IgM (mononucléose infectieuse, stimulation allogénique), et enfin des réactions faussement positives (réactivité croisée avec d'autres virus de la même famille) ou négatives liées aux imperfections des trousseaux commerciaux.

HÉPATITES VIRALES

Les virus responsables des hépatites virales sont principalement les virus des hépatites A (HAV), B (HBV), C (HCV), et E (HEV).

Diagnostic virologique

1. Basé sur la détection de marqueurs sérologiques (voir tableaux 214 et 215). Aucun virus des virus hépatotropes classiques A, B, C, D, ou E n'est aisément cultivable.

2. Les recherches directes de génomes viraux dans le sérum (ADN du HBV, ARN du HCV) sont des techniques de pratique courante, dont la prescription a souvent lieu dans un second temps, après le diagnostic sérologique. La détection moléculaire de l'ARN du HEV dans le sang ou les selles est réalisée dans un nombre croissant de laboratoires.

3. D'autres virus hépatotropes ou pantropes doivent être recherchés dans des cas particuliers :

- a) virus Delta chez un porteur chronique du HBV ;
- b) virus de l'hépatite E au retour d'un voyage en zone endémique. Toutefois, l'existence d'authentiques hépatites E autochtones (la moitié des cas actuels) tend à faire pratiquer cette recherche de façon plus courante ;
- c) cytomégalovirus, virus Epstein-Barr, selon le contexte ;
- d) chez le patient immunodéprimé, adénovirus et plus rarement virus herpès-varicelle-zona, entérovirus ;
- e) certains arbovirus (fièvre jaune) ou arénavirus (fièvre de Lassa) devant des signes de fièvre hémorragique.

I. VIRUS DES HÉPATITES A ET E

1. Le diagnostic d'une infection à HAV ou HEV est basé sur la recherche d'anticorps sériques IgG et IgM contre le virus considéré. Ils sont toujours présents dans le sérum à la phase aiguë de l'hépatite A et de l'hépatite E. Pour l'hépatite E, il est parfois utile de compléter les recherches par la détection de l'ARN du HEV dans les selles et surtout dans le sang (voir tableau 214).

2. La détection de l'ARN du HAV n'est pas pratiquée pour le diagnostic, mais uniquement dans le cadre de recherche épidémiologique.

Tableau 214. — Hépatites virales A et E : caractéristiques sérologiques.

Ac HAV IgM	Ac HAV IgG	Ac HEV IgM	Ac HEV IgG	ARN HEV	INTERPRÉTATION
+	+/-	-	-	-	Hépatite A aiguë
-	-	+	+/-	+	Infection E aiguë

II. VIRUS DE L'HÉPATITE B

1. *Infection HBV aiguë.* Le diagnostic repose sur la détection de l'antigène HBs, et de l'anticorps IgM anti-HBc.

a) L'antigène HBs apparaît 2 à 6 semaines avant l'élévation des transaminases.

b) Les anticorps anti-HBc de type IgM sont contemporains de la lyse hépatocytaire : ils disparaissent en 3 mois (maximum : 6 mois).

c) La résolution de l'infection est annoncée par la disparition de l'antigène HBs (en 1 à 6 mois) et l'apparition des anticorps anti-HBs.

2. *Infection à HBV chronique* (avec ou sans hépatite biologique). Elle est définie par la persistance de l'antigène HBs au-delà de 6 mois.

a) L'existence d'une répllication virale peut être mise en évidence par la présence dans le sérum de l'antigène Hbe (partie de l'antigène HBc). L'anticorps anti-HBe est lié habituellement à la disparition de la répllication virale (premier verrou immunologique). Certains variants du virus B, dits « mutants pré-core » peuvent être sélectionnés au cours de l'infection chronique. Ces variants peuvent se répliquer sans sécrétion d'antigène Hbe : l'antigène Hbe est alors absent du sérum et les anticorps anti-HBe habituellement présents. Ces hépatites chroniques à « mutants pré-core » représentent actuellement environ 70 % des hépatites chroniques B en France.

b) L'ADN du HBV dans le sérum est le témoin le plus fidèle de la répllication. Les techniques actuelles utilisant l'amplification génomique (PCR) en temps réel ont une grande sensibilité et détectent une répllication très faible (seuil de détection à 10 UI/ml). La quantification de l'ADN HBV est indispensable pour suivre l'évolution d'une hépatite B chronique ou mesurer l'efficacité d'un traitement anti-viral.

3. *Sujets vaccinés*. L'immunité anti-HBV est dépendante de la présence d'anticorps anti-HBs à un taux supérieur à 10 UI/l.

4. *Résistances*. L'utilisation de nouvelles molécules anti-HBV (analogues nucléosidiques) s'est accompagnée de l'émergence de mutants résistants. Un génotypage de résistance du HBV peut être réalisé, permettant la détection des mutations associées à la résistance.

Tableau 215. — Hépatites virales B, C et D : caractéristiques sérologiques.

AG	Ac HBc	Ac HBc	Ac	Ac HDV	Ac	ARN	ADN	ARN	INTERPRÉTATION
HBs	IgM	IgG	HBs	IgM	HCV	HCV	HBV	HDV	
+	++	+	-	-	-	-	+	-	Hépatite B aiguë
+	-/+	+	-	-	-	-	+	-	Infection HBV chronique
-	-	+	+	-	-	-	-	-	Infection HBV résolutive
+	-	+	-	++	-	-	+/-	++	Hépatites chroniques B et D
-	-	-	+	-	-	-	-	-	Vaccination HBV
-	-	-	-	-	+	+	-	-	Infection HCV (aiguë, chronique)
-	-	-	-	-	+	-	-	-	Infection HCV guérie

III. VIRUS DELTA

Le HDV étant un virus défectif toujours associé aux HBV, ce diagnostic ne se pose que chez des sujets porteurs de l'antigène HBs. Cependant, en cas d'hépatite aiguë D, l'antigène HBs peut transitoirement disparaître du sérum. On dispose de tests ELISA permettant de rechercher l'antigène delta et des anticorps IgG et IgM anti-HDV.

1. La présence d'anticorps anti-HDV de type IgM témoigne d'une infection par le virus delta actuelle ou récente (moins de 3 mois) ou d'une infection chronique avec réplication virale persistante.

2. La présence d'anticorps anti-HDV de type IgG témoigne d'une infection antérieure.

IV. VIRUS DE L'HÉPATITE C

1. Phase aiguë. Rarement reconnue car l'infection est habituellement a- ou pauci-symptomatique. Le diagnostic repose sur la recherche d'anticorps anti-HCV (test immuno-enzymatique ELISA), et, compte tenu du délai parfois tardif de l'apparition de ces anticorps (2 mois), sur la recherche conjointe de l'ARN HCV.

a) L'ARN viral est généralement détectable dès la 2^e semaine précédant l'élévation des transaminases et la séroconversion.

b) Il n'existe pas actuellement de test permettant la détection d'anticorps de type IgM anti-HCV. Il est donc impossible de dater l'infection en cas de séropositivité.

2. Infection HCV chronique. Présence concomitante des anticorps anti-VHC, et de l'ARN HCV dans le sérum en PCR temps-réel.

3. La mise en route d'un traitement anti-viral nécessite la détermination du génotype et de la charge virale sérique HCV.

a) La détermination du génotype du virus (six génotypes numérotés de 1 à 6) peut se faire par hybridation avec des sondes spécifiques, par séquençage partiel de l'ARN du HCV, ou de RT-PCR spécifique de type. Le traitement anti-viral sera prescrit pour une durée différente selon le génotype (voir p. 634).

b) La quantification de l'ARN HCV met en œuvre des méthodes identiques à celles utilisées pour le VIH : amplification de la cible (PCR) ou celle du signal (ADN branché). Les résultats sont le plus souvent rendus en Unités Internationales par ml de sérum. Une charge virale supérieure à 850 000 UI/ml est considérée comme élevée.

V. VIRUS DE L'HÉPATITE G

Le HGV, voisin du HCV, est un virus identifié dans le cadre d'une hépatite post-transfusionnelle, mais il n'a pas fait à ce jour la preuve de sa pathogénicité chez l'homme.

INFECTIONS VIRALES CUTANÉO-MUQUEUSES

Leur diagnostic virologique est orienté par la clinique (tableau 216).

I. ÉRUPTION MACULO-PAPULEUSE

Les virus responsables d'éruptions maculo-papuleuse sont les virus de la rougeole, de la rubéole, le parvovirus B19 (mégalérythème épidémique), l'HHV-6 (exanthème subit).

D'autres virus provoquent de telles éruptions dans des contextes cliniques précis : syndrome pseudo-grippal avec signes digestifs (virus coxsackie et ECHO), rhino-pharyngite (adénovirus), syndrome mononucléosique (cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr), virus des fièvres hémorragiques (contact en zone endémique).

Tableau 216. — Infections virales cutanéomuqueuses.

LÉSION	MALADIE	EXAMEN APPROPRIÉ
Éruption maculo-papuleuse*	Rougeole	Sérologie : IgM (et IgG)
	Rubéole	Sérologie : IgM, avidité IgG
	Mégalérythème épidémique (parvovirus B19)	Sérologie : IgM (et IgG)
	Exanthème subit (HHV-6)	Sérologie : IgM (et IgG)
Éruption vésiculo-pustuleuse	Herpes simplex	Vésicules, ulcérations : culture et IF
	Varicelle-zona	Vésicules : culture et sérologie
	Coxsackie : syndrome main-pied-bouche, herpangine	Vésicules : culture
	Parapoxvirus : nodule des trayeurs...	Microscopie électronique et culture
Prolifération cellulaire	Verrues, condylomes : papillomavirus	PCR (Microscopie électronique)
	<i>Molluscum contagiosum</i> : poxvirus	Microscopie électronique

* Ce type d'éruption est aussi possible en cas d'infection par virus ÉCHO, adénovirus, cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr, Hépatite B (voir le tableau 211, p. 1568 pour le diagnostic de ces virus).

IF : immunofluorescence ; PCR : réaction de polymérisation en chaîne.

Diagnostic virologique

1. Le diagnostic virologique est basé sur le dosage des anticorps IgG et IgM. La présence d'IgM spécifiques affirme en général l'existence d'une primo-infection, mais leur persistance de 2 à 6 mois (ou plus) peut nécessiter de dater plus précisément la primo-infection en déterminant l'avidité des anticorps IgG spécifiques. Les limites à la détection d'IgM sériques ne doivent pas être oubliées : caractère transitoire, réactions faussement positives, voire négatives, plus rares avec les techniques ELISA en immunocapture, et leur présence possible dans les infections secondaires.

2. Une recherche virale dans le pharynx ou les selles est le plus souvent inutile, sauf pour identifier une infection à virus ÉCHO ou coxsackie pour lesquelles il n'existe pas de trousses ELISA commercialisées.

II. ÉRUPTION VÉSICULO-PUSTULEUSE

La clinique en est assez souvent évocatrice et suffit en général au diagnostic de l'herpès, de la varicelle ou du zona.

D'autres virus peuvent donner des éruptions vésiculeuses : virus coxsackie (maladie main-pied-bouche), et des lésions localisées (poxvirus, papillomavirus humain). Lésions pustuleuses localisées : nodule des trayeurs, infection à parapoxvirus ovine (ORF).

Diagnostic virologique

1. Si nécessaire et si l'on dispose d'un laboratoire de virologie de proximité, la recherche du virus se fait à partir des lésions cutanées ou muqueuses (vésicules, ulcérations) : la culture virale demande 1 semaine.

2. La recherche directe d'antigènes par marquage immunologique est possible pour l'HSV ou le VZV, mais l'isolement en culture est la technique la plus sensible. Dans la varicelle, le dosage des anticorps IgM peut être associé à la recherche directe, ou la remplacer.

III. TUMEURS CUTANÉES BÉNIGNES

Les virus en cause sont le papillomavirus humain (condylomes), et les poxvirus (*molluscum contagiosum*).

Diagnostic virologique

Basé sur des techniques spécialisées : microscopie électronique pour les poxvirus, et recherche d'ADN par les méthodes de biologie moléculaire pour les papillomavirus humains.

MYOCARDITES ET PÉRICARDITES VIRALES

La recherche du virus au site d'infection n'y est qu'exceptionnellement possible, si l'on dispose de liquide de ponction péricardique ou d'une biopsie endomyocardique. Elles sont réalisées en fonction du virus recherché au niveau des portes d'entrée ou des voies d'élimination du virus : prélèvement pharyngé et/ou de selles.

Diagnostic virologique

Les virus à rechercher en priorité sont les virus coxsackie, et à un degré moindre, les virus ECHO, les virus influenza, le cytomégalovirus. Le diagnostic des infections à virus coxsackie est difficile en pratique, car ils sont peu isolables en culture de cellule et la sérologie n'est réalisable qu'après isolement viral. La recherche d'ARN entérovirus par PCR est utile dans ces atteintes.

INFECTIONS MATERNO-FŒTALES

Certaines infections virales sont transmises de la mère à l'enfant à l'occasion d'une grossesse : rubéole (voir p. 788), infections à cytomégalovirus (voir p. 771), virus herpès simplex (voir p. 772), varicelle-zona, VIH (voir p. 752), HBV, parvovirus B19 et entérovirus.

Diagnostic virologique

Les examens virologiques témoignant de l'infection maternelle, fœtale ou du nouveau-né font appel aux méthodes précédentes, avec les particularités liées aux virus et à la physiologie de l'infection.

1. La recherche d'une primo-infection maternelle est essentielle ; elle repose sur l'observation d'une séroconversion, sur la présence d'anticorps IgM validés, ou d'anticorps IgG de faible avidité.

2. Le critère majeur de la contamination de l'enfant, in utero ou à la naissance, demeure la détection virale directe, par culture ou recherche d'acide nucléique viral (virus de la rubéole, CMV, parvovirus B19, VZV), soit dans le liquide amniotique (voire le sang fœtal), soit dans les prélèvements périphériques ou le sang du nouveau-né.

AUTRES RECHERCHES VIRALES

Otites, conjonctivites

Dans les exsudats ou sécrétions d'otite moyenne aiguë (rhinovirus, virus respiratoire syncytial, virus influenza) ou conjonctivales (virus

herpès, adénovirus, entérovirus), on recherche surtout les virus respiratoires par isolement en culture ou PCR.

Atteintes intestinales

Selon la clinique, l'infection virale (HSV, EBV, CMV) est recherchée par immunofluorescence sur des empreintes faites à partir de l'échantillon et par isolement en culture ou PCR réalisées à partir d'un broyat du tissu.

Cystites

Chez l'enfant et chez le sujet immunodéprimé, on recherche les adénovirus et le BK virus.

Au retour d'un pays d'endémie

Chez un sujet au retour d'un séjour dans un pays endémique (Afrique, Asie, Amérique du sud, Europe de l'Est), devant un tableau de fièvre hémorragique, ou une suspicion d'arbovirose (voir Dengue, p. 802), les recherches virales sont essentiellement sérologiques. Pour celles-ci, il est recommandé de s'adresser au laboratoire de virologie de proximité (hôpital Universitaire) ou à l'Unité des arbovirus et virus des fièvres hémorragiques de l'Institut Pasteur de Paris (Tel : 01 45 68 80 00).

Tsunami

Examens de laboratoire en immunologie clinique

par J.-C. Brouet

COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITÉ

Syn : système HLA. Le polymorphisme allotypique des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité explique son rôle essentiel dans la tolérance (ou le rejet) des greffes d'organes et de moelle osseuse ainsi que dans la susceptibilité à des maladies où intervient un mécanisme immunitaire. Les molécules HLA interviennent à plusieurs étapes de la réaction immunitaire (présentation de l'antigène, interactions entre populations lymphocytaires, cytotoxicité...).

I. ANTIGÈNES D'HISTOCOMPATIBILITÉ

Les antigènes de classe I sont codés par trois loci (A, B et C) et exprimés par toutes les cellules nucléées de l'organisme.

Les antigènes de classe II sont exprimés par les cellules lymphoïdes, monocytaïres et dendritiques. Ils sont codés par trois loci principaux DR, DQ et DP. Chaque locus comporte une chaîne alpha et une chaîne bêta, à l'exception du locus DR codant pour quatre chaînes bêta différentes. Le polymorphisme est porté par les chaînes alpha et bêta des loci DQ et DP et la chaîne bêta du locus DR.

Typage

1. Les allèles de classe I et de classe II sont identifiables par des méthodes sérologiques (cytotoxicité révélée par des sérums humains de femmes multipares ou d'individus transfusés). Cette technique était adaptée aux greffes intrafamiliales, mais est insuffisante pour des greffes de sujets sans liens de parenté. En effet, la séquence des antigènes de classe I et de classe II a révélé un polymorphisme important des allèles reconnus sérologiquement. Le typage des allèles codés par les différents loci d'histocompatibilité repose donc aujourd'hui sur des techniques de biologie moléculaire. Un résultat tel que DRB1*0401 indique le locus (DR), l'allèle sérologique (04 pour DR4) et moléculaire (01).

2. Les antigènes d'histocompatibilité de classe III codent pour des protéines du complément (C2, C4A, C4B, facteur B) et des cytokines (TNF). L'étude de ces gènes, utile dans certaines affections auto-immunes, fait appel à des techniques électrophorétiques ou de biologie moléculaire.

II. SYSTÈME D'HISTOCOMPATIBILITÉ ET GREFFES

1. Greffes de cellules souches hématopoïétiques : qu'elles soient intrafamiliales (géo-identiques) ou non (phéno-identiques), l'identité des antigènes d'histocompatibilité de classes I et II entre donneur et receveur est requise (idéalement 10 identités sur 10 loci). Cette exigence est moindre lorsque le greffon est constitué de cellules souches issues de cordons de nouveau-nés (voir p. 180).

2. Greffes d'organes : une compatibilité maximale fournit les meilleurs résultats à long terme des greffes de rein mais la survie du greffon n'est pas dépendante de la compatibilité HLA dans les greffes d'autres organes, foie par exemple. La meilleure maîtrise des traitements immunosuppresseurs explique probablement ce fait.

3. L'absence d'anticorps dirigés contre les antigènes d'histocompatibilité du greffon (*cross-match* négatif) est primordiale en matière de greffe d'organe : leur présence prédit un rejet aigu du greffon.

III. SYSTÈME D'HISTOCOMPATIBILITÉ ET MALADIES

Le risque relatif de développer une maladie à mécanisme immunitaire est augmenté chez des individus exprimant certains allèles de molécules d'histocompatibilité de classe I ou II. Cependant, le typage HLA ne contribue pas, à de rares exceptions près, au diagnostic. Ainsi, les individus porteurs de l'allèle HLA-B27 ont un risque relatif de développer une spondylarthrite ankylosante de 87, les porteurs des allèles HLA-DR3 et -DR7 ont un risque relatif de développer une maladie cœliaque de 60, les porteurs de l'allèle HLA-DQB0201 un risque relatif de développer un diabète de 12, les porteurs de l'allèle HLA-DR2 un risque relatif de développer une sclérose en plaque de 4.

PHÉNOTYPE DES CELLULES LYMPHOÏDES ET HÉMATOPOÏÉTIQUES

Syn : classe de différenciation ; antigènes de différenciation. Les molécules de membrane (et parfois intracytoplasmiques) cellulaires peuvent être identifiées par des anticorps monoclonaux. Ceux-ci définissent des classes (ou « clusters ») de différenciation qui permettent une définition fiable de l'origine, l'étape de différenciation (cellules naïves, mémoire, effectrices) et de l'état d'activation des cellules hématopoïétiques. Le phénotype des cellules du sang est étudié à l'aide d'anticorps monoclonaux conjugués à un fluorochrome par cytométrie en flux. Selon le type de cytomètre, on peut étudier simultanément sur chaque échantillon jusqu'à six antigènes (CD) grâce à des anticorps monoclonaux conjugués à des fluorochromes différents qui sont reconnus par des lasers permettant de séparer et de numérer les cellules positives et négatives. Pour la détermination de ces antigènes sur coupes histologiques, une technique immunoenzymatique est habituellement utilisée.

Indications

1. Étude de l'équilibre des populations leucocytaires dans le sang (cellules B, T, NK, monocytes) dans les déficits immunitaires, les hémopathies lymphoïdes, au cours de traitements immunosuppresseurs.
2. Diagnostic de l'origine cellulaire des proliférations malignes d'origine et de classement ambigu (par exemple, l'expression du CD45 caractérise l'origine hématopoïétique de la prolifération).
3. Contribue à la classification des hémopathies surtout lymphoïdes et, à un moindre degré, myéloïdes.
4. Suivi de certaines infections touchant le système lymphoïde (infection VIH, HLV-1).
5. Le tableau 217 indique l'expression des CD les plus souvent étudiés dans le système hématopoïétique pour dépister une anomalie ou analyser plus finement les populations lymphocytaires.

EXPLORATION DE L'IMMUNITÉ HUMORALE ET DES LYMPHOCYTES B

Plusieurs billions de lymphocytes B naissent chaque jour dans la moelle osseuse (lymphocytes B naïfs) et peuvent être engagés dans une réponse T indépendante (zone marginale de la rate et des ganglions) ou T dépendante (zone folliculaire de la rate et des ganglions). Les cellules activées s'engagent dans la différenciation plasmocytaire (réponse T indépendante) ou vers une différenciation plasmocytaire ou mémoire (réponse T dépendante).

Tableau 217. — Expression des CD les plus souvent étudiés dans le système hématopoïétique.

LIGNÉE CELLULAIRE	CLASSE DE DIFFÉRENCIATION	FONCTION ASSOCIÉE
Cellules T	CD3 (100 %) CD4 (60-70 %) CD8 (30 %) CD2 (100 %) CD5 (80 %) CD25 CD28	Récepteur pour l'antigène T auxiliaires T cytotoxiques Molécule d'adhésion Interaction cellulaire Cellules activées. Récepteur IL-2 Molécules de co-stimulation
Cellules B	Ig de surface CD79a, b (100 %) CD19, CD20 (100 %) CD21 (80 %) CD5 (20 %) CD23	Récepteur pour l'antigène Récepteur pour l'antigène Corécepteurs Récepteur C3d, virus EBV B activés (?) B activés
Cellules NK	CD2 (100 %) CD16 (100 %) CD56 (100 %) CD57 (100 %)	Molécule d'adhésion Récepteur FcR de type III Molécule d'adhésion (NCAM) —
Monocytes	CD14	Récepteur bactérien
Précurseurs hématopoïétiques (cellules souches incluses)	CD34	Interaction cellulaire
Cellules myéloïdes	CD11b, CD18 CD11c, CD18 CD33, CD44	Récepteur pour le complément Récepteur pour le complément Molécules d'adhésion

Le pourcentage indique la proportion de cellules exprimant le CD au sein de chacune des lignées (par exemple, CD19 et CD20 sont exprimés par 100 % des cellules B).

I. LYMPHOCYTES B

Les anticorps monoclonaux CD19/CD20 reconnaissent la quasi-totalité des lymphocytes B, qu'ils soient naifs (60 %) ou mémoire (40 %), caractérisés par l'expression du CD27, dont une sous-population exprime la molécule CD25 (20 %). Les plasmocytes expriment les molécules CD38 et CD138 (moelle osseuse).

La majorité des lymphocytes B du sang (90 %) expriment une IgM et/ou une IgD de membrane. Les cellules ayant subi une commutation isotypiques ont une IgG ou IgA de membrane (10 %) et un phénotype de cellule B mémoire (CD27).

Numération sanguine

Les lymphocytes B du sang sont dénombrés par cytométrie en flux : ils représentent 5 à 15 % des lymphocytes totaux, soit 150 à 300 lymphocytes B/mm³.

Exploration fonctionnelle

La fonction des lymphocytes B n'est étudiée in vitro que dans des circonstances particulières (déficits immunitaires).

1. La différenciation en plasmocytes (et la sécrétion d'immunoglobulines) peut être étudiée après stimulation (réactifs agonistes du CD40, cytokines, mitogènes non spécifiques tel le pokeweed).

2. Le dosage des anticorps spécifiques après vaccination (tétanos, poliomyélite, polysaccharide du pneumocoque) permet d'évaluer la fonction globale du système immunitaire et de dépister un déficit immunitaire en l'absence d'hypogammaglobulinémie prononcée (traitement immunosuppresseur par exemple).

3. La clonalité d'une population de lymphocytes B est étudiée par amplification génique (voir PCR, p. 1767) utilisant des amorces consensus se fixant habituellement dans la région JH et une région conservée (charpente) du gène variable. Lorsqu'il existe un réarrangement VDJ (région variable, de diversité, de jonction) identique dans des cellules B (population clonale), un seul produit d'amplification est observé. Dans une population polyclonale, les régions VDJ amplifiées ont chacune une taille différente. Dans certaines circonstances, la séquence des régions variables (présence ou absence de mutations) apporte des informations pronostiques (leucémies lymphoïdes chroniques). Cette étape de l'étude génétique est réservée à des situations particulières. Toute prolifération maligne des cellules B est monoclonale. Toutefois, cette étude n'est pas indispensable dans les situations diagnostiques évidentes et l'amplification génique peut être infructueuse en cas de mutations somatiques empêchant la fixation des amorces consensuelles utilisées dans la réaction d'amplification du gène réarrangé.

II. IMMUNOGLOBULINES

Étude globale

Elle repose sur l'électrophorèse du sérum sur acétate de cellulose qui fournit une appréciation globale de la concentration des immunoglobulines sériques (valeurs normales : 7 à 15 g/l). Le résultat de cet examen doit comporter un profil de migration (copie de la bandelette de migration ou un tracé de sa densité optique), qui seul permet d'apprécier la répartition des immunoglobulines.

1. En cas d'hypergammaglobulinémie, distinguer, selon l'aspect du tracé :

a) les hypergammaglobulinémies polyclonales (zone des gammaglobulines en « bosse de dromadaire ») ;

b) les hypergammaglobulinémies monoclonales caractérisées par l'augmentation d'une immunoglobuline de charge électrique homogène et donnant donc sur le tracé électrophorétique une « bande étroite » ou « pic ». L'électrophorèse est suffisante pour donner une estimation quantitative du taux de l'immunoglobuline monoclonale, en tout cas plus reproductible et précise que le dosage « pondéral » (la néphélométrie n'est pas fiable en ces circonstances). Le composant monoclonal est ensuite caractérisé par immunoelectrophorèse ou immunofixation.

2. Une hypogammaglobulinémie indique un déficit de l'immunité humorale, qu'il soit primitif (déficit immunitaire commun variable) ou secondaire (traitements immunosuppresseurs, hémopathies lymphoplasmocytaires, en particulier myélome à chaînes légères ou non excréteur).

Isotypes (classes) et sous-classes d'immunoglobulines

Leur caractérisation est basée sur plusieurs techniques dont la plus utilisée en routine est l'immunonéphélémétrie. Cette exploration est surtout utile en cas de déficit immunitaire (voir p. 686).

1. Le dosage des trois classes majeures d'immunoglobulines (improprement qualifié de « pondéral ») précise le cratère global ou sélectif du déficit. Le tableau 218 indique les valeurs normales en fonction de l'âge.

2. Le dosage des sous-classes d'IgG est nécessaire pour le diagnostic de déficit sélectif en sous-classes. Le plus fréquent touche les IgG2 et IgG4.

3. Un dosage de chaînes légères libres kappa ou lambda par néphélométrie a été récemment introduit. Cet examen est utile dans certaines situations telles que l'amylose immunoglobulinique (AL), les myélomes non ou peu sécrétants, les myélomes à chaînes légères.

Tableau 218. — Taux normaux des immunoglobulines dans le sérum.

	IgG (g/l)	IgA (g/l)	IgM (g/l)	IgD (U/ml)
Sujet adulte	14,70 ± 3,86	1,33 ± 0,8	0,84 ± 0,30	30-800
Nouveau-né	15,39 ± 2,68	—	0,10 ± 0,05	1,6
6 mois	4,53 ± 2,03	0,16 ± 0,09	0,50 ± 0,20	16
Enfant	9,60 ± 3,11	1,01 ± 0,87	0,76 ± 0,34	65 (21-138)

III. IMMUNOÉLECTROPHORÈSE ET IMMUNOFIXATION

La première combine une électrophorèse en milieu gélifié suivi d'une réaction d'immunodiffusion utilisant des immuns sérums contre les différents isotypes de chaînes lourdes et légères. L'immunofixation, de mise en œuvre et de lecture plus faciles, combine une électrophorèse et une réaction de précipitation in situ avec des immuns sérums anti-chaînes lourdes et légères.

Indications

L'un ou l'autre de ces examens s'impose pour définir et typer une immunoglobuline de migration homogène sur un tracé d'électrophorèse. Une immunoglobuline monoclonale est définie par un seul isotype de chaînes lourdes et de chaînes légères.

La répétition de ce type d'examen est inutile pour le suivi d'une immunoglobuline monoclonale, où le tracé électrophorétique du sérum est suffisant.

HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE

1. L'interrogatoire reste l'étape essentielle de l'identification d'un allergène.
2. Le dosage des IgE (RIST, *radio-immunosorbent test*) n'apporte pas d'information décisive.
3. Le dosage des IgE spécifiques d'un allergène se développe simultanément à la définition biochimique des allergènes : RAST (*radio-allergosorbent test*).
4. Les tests épicutanés, les patch-tests, les tests de provocation complètent l'enquête biologique.

LYMPHOCYTES T

Au cours de l'éducation thymique, les lymphocytes T se différencient en deux populations caractérisées par l'expression des molécules CD4 ou CD8. Ils expriment un récepteur pour l'antigène constitué de chaînes alpha et bêta dans 85 à 98 % des cellules, sinon les chaînes gamma et delta.

1. Les lymphocytes T CD4 reconnaissent des peptides antigéniques associés aux molécules de classe II du complexe d'histocompatibilité, que leur présentent les cellules dendritiques ou les cellules B. Leurs fonctions effectrices sont modulées en fonction de l'interaction avec le peptide antigénique présenté. On distingue actuellement les lymphocytes CD4 dits TH1 sécrétant IL-2, interféron gamma (hypersensibilité retardée), TH2 sécrétant IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 (CD4 auxiliaires de la réponse humorale), TH3 sécrétant IL-17 (réaction inflammatoire) et les cellules CD4 régulatrices sécrétant IL-10, TGF-bêta et participant au maintien de la tolérance au soi.

2. Les lymphocytes T CD8 reconnaissent des peptides antigéniques présentés par des molécules de classe I du complexe d'histocompatibilité et leur fonction essentielle est la cytotoxicité par libération d'enzymes (perforine, granzyme).

Numération sanguine

Les lymphocytes T du sang sont évalués par cytométrie en flux : ils constituent 60 à 70 % des lymphocytes totaux, soit 800 à 2 000 lymphocytes T/mm³.

Explorations

1. Une anomalie qualitative ou quantitative des lymphocytes T est habituellement décelée par un phénotype simple établi par cytométrie en flux (voir tableau 219). Dans des circonstances cliniques particulières, un phénotype détaillé des cellules T peut apporter des informations diagnostiques ou physiopathologiques (voir tableau 220).

2. La clonalité des cellules T, utile dans le diagnostic des hémopathies lymphoïdes T, est précisée par l'analyse des régions variables et de jonction du gène codant pour la chaîne gamma du récepteur T (réarrangé dans toutes les cellules T), après amplification génique utilisant une série d'amorces hybridant en amont des séquences que l'on cherche à étudier (voir PCR, p. 1767). En cas de population T monoclonale, le produit d'amplification est restreint à un composant unique, alors que la polyclonalité est traduite par une hétérogénéité des séquences amplifiées. Cependant, la monoclonalité n'est pas synonyme de population cellulaire maligne car des populations T monoclonales fugaces ou de faible concentration peuvent être observées après infection virale ou chez les sujets âgés.

3. La fonction TH1 (hypersensibilité retardée) est explorée in vivo par des intradermoréactions utilisant des antigènes auxquels le sujet a été antérieurement exposé (tuberculine par exemple) ou une série d'antigènes ubiquitaires.

4. L'étude in vitro des lymphocytes T est réservée à des laboratoires spécialisés et à des circonstances cliniques précises. La prolifération de cellules T (mesurée par incorporation de thymidine tritiée exprimée en coups par minute [cpm]) après stimulation par des mitogènes (phytohémagglutinine, concanavaline A) ou des antigènes (tuberculine, antigène toxoplasmique ou du cytomégalovirus, candidine...) explore simultanément les capacités de présentation de l'antigène, de reconnaissance par le récepteur T et la sécrétion de l'interleukine 2, cytokine nécessaire à la prolifération du lymphocyte T.

5. L'identification des cytokines secrétées *in vitro* après stimulation par un antigène est une exploration en cours d'évaluation clinique. Plusieurs techniques se développent : dosage de l'interleukine dans un surnageant de culture par ELISA, énumération des cellules stimulées sécrétant une lymphokine (ELISA spot), étude par cytométrie de flux des cytokines intracellulaires.

Tableau 219. — *Phénotype des principales populations de lymphocytes du sang étudiées par cytométrie en flux : valeurs normales.*

	POURCENTAGE	LYMPHOCYTES/mm ³
CD3	66-79	1 008-1 647
CD3/4	37-53	587-1 009
CD3/8	19-34	313-644
CD19	5-15	50-200
CD56	5-15	50-200

Tableau 220. — *Étude détaillée des différentes populations lymphocytaires T du sang par cytométrie en flux.*

POPULATIONS T	TCD4+ NORMES*	TCD8+ NORMES*
Récepteur $\alpha\beta$ 90% Récepteur $\gamma\delta$ 10%		
Naïves (CD45RA+ CCR7+)	26-54	24-54
Mémoires CD45Rob+ Centrales mémoires (CD45RA- CCR7+) Effectrices mémoires (CD45RA- CCR7-)	40-61 28-51 8-23	21-48 5-20 16-33
Différenciées terminales (CD45RA+ CCR7-)	0-3	5-37
Compétentes CD28+	95-100	60-92
Activées HLA-DR+ CD25+	5-12 23-38	9-33 1-7
Régulatrices CD25 high, Foxp3	5-10	

* Résultats exprimés en pourcentage par rapport à la population étudiée.

CYTOKINES ET CHIMIOKINES

Les *cytokines* sont des médiateurs de communication intercellulaire, produites par des cellules lymphoïdes ou mésenchymateuses après activation et agissant localement ou à distance par liaison à un récepteur de haute affinité.

Les *chimiokines* sont des protéines de petit poids moléculaire regroupées en deux grandes familles définies par la présence de ponts disulfures intra-chaînes avec des cystéines juxtaposées (famille CC) ou séparées par un acide aminé (famille CXC). Les chimiokines contrôlent la migration cellulaire, lymphocytaire notamment, dans les conditions physiologiques et au cours de la réaction inflammatoire.

Plus de 30 cytokines et 50 chimiokines, ainsi que leurs récepteurs spécifiques sont identifiés. En pratique clinique, les cytokines et chimiokines n'ont guère d'usage diagnostique (voir Exploration de l'immunité cellulaire). En revanche, leur utilisation thérapeutique est en plein développement : facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF, érythropoïétine par exemple), anticorps monoclonaux neutralisant le TNF, ou inhibiteurs compétitifs par blocage du récepteur cellulaire (voir Agents anti-TNF, p. 13), inhibiteur naturel de l'IL-1 (anakinra), anticorps monoclonaux neutralisant les effets biologiques (IL-6) ou inhibant les interactions cellulaires (via leur fixation sur les molécules d'adhésion).

CELLULES NK

Syn : cellules tueuses naturelles.

Elles exercent une cytotoxicité en sécrétant des enzymes (perforine, granzyme) au contact des cellules auxquelles elles adhèrent, créant des lésions dans leurs membranes. Leur pouvoir cytotoxique est inhibé par des récepteurs KIR qui se lient aux molécules de classe I d'histocompatibilité (protection du « soi ») et activé par des récepteurs encore mal connus qui se lient à des molécules exprimées notamment par les cellules tumorales ou infectées par un virus.

Étude

1. Ces cellules sont caractérisées par leur aspect de cellules lymphoïdes à grains azurophiles et par leur phénotype : cellules CD2, CD56, CD16, CD57. Elles représentent 5 à 15 % des cellules lymphoïdes du sang.

2. Leur fonction est appréciée par la lyse de cellules sensibles marquées au chrome 51.

COMPLÉMENT

Ensemble de protéines plasmatiques participant à la phase effectrice de la réponse immune spécifique et aux mécanismes de défense contre les infections. Les constituants favorisent les phénomènes d'opsonisation, de phagocytose, d'inflammation et assurent la lyse des cellules en présence d'anticorps spécifiques. Le complément est mis en jeu par trois voies d'activation : a) *voie classique* après fixation du C1q sur des complexes immuns ; b) *voie alterne* activée par certaines bactéries et initiée par la mise en jeu du facteur B et du facteur D ; c) *voie des lectines* après liaison de la protéine MBL (*mannose binding lectin*) aux carbohydrates de micro-organismes. Ces trois voies aboutissent à la formation de la C3 convertase qui active le complexe lytique (C5-C9).

Exploration

1. La mesure du CH50 (complément hémolytique 50 %) évalue la capacité du sérum à lyser des globules rouges de mouton sensibilisés par des anticorps de lapin. Cette technique étudie l'ensemble des composants de la voie classique complément et de l'unité lytique terminale. Les résultats sont exprimés en unités/ml. L'unité CH50 est la quantité de sérum nécessaire à la lyse de 50 % des globules rouges.

2. La voie alterne globale est étudiée par lyse des globules rouges de lapin qui activent cette voie.

3. Dosage immunochimique (néphélométrie) des fractions C1q, C3, C4, du facteur B, de l'inhibiteur de la C1 estérase.

4. Dosage fonctionnel des protéines du complément par une méthode hémolytique utilisant un sérum de référence dépourvu du composant à doser.

5. Les techniques de biologie moléculaire permettent d'identifier précisément les altérations génétiques dans les déficits en C2 et en C4, les plus fréquents.

Interprétation

1. L'augmentation du CH50, des fractions C3, C4 est observée dans la réaction inflammatoire.

2. Une activation de la voie classique est caractérisée par une diminution du CH50, des fractions C3, C4, C1q. Elle est observée dans les maladies auto-immunes (lupus érythémateux), les infections et plus généralement dans les maladies avec complexes immuns circulants.

3. Une activation de la voie alterne (diminution du CH50, du C3, avec C4 normal) est observée dans certaines glomérulopathies, les septicémies à Gram négatif.

4. Un déficit en inhibiteur de la C1 estérase se traduit par une diminution des fractions C1q et C4. Il s'observe dans les œdèmes angioneurotiques héréditaires ou acquis (auto-anticorps dirigés contre la C1 estérase).

Déficits génétiques

1. Les déficits homozygotes se traduisent par un CH50 nul. Le déficit en C2 est le plus fréquent (1 sur 105 individus), les déficits totaux en C4 et C1q exceptionnels. Ces déficits s'accompagnent fréquemment de maladie auto-immune (lupus érythémateux).

2. Les déficits hétérozygotes touchant le C2 et le C4 (déficit de un à trois des quatre gènes C4) provoquent une susceptibilité à la survenue d'un lupus érythémateux.

3. Le déficit en C3 s'accompagne de glomérulopathies et d'infections à pyogènes.

4. Les déficits en C5-C9 se compliquent d'infections à *Neisseria*.

5. Le déficit en C1 estérase (avec baisse du C4) se traduit par l'œdème angioneurotique héréditaire.

6. Les déficits de la voie alterne (facteur H, facteur I, properdine) s'accompagnent d'infections et de glomérulopathies. Le déficit en facteur H favorise la survenue de syndrome hémolytique et urémique et d'une dégénérescence maculaire.

7. Les déficits en CR3 (CD11b) entraînent des infections graves.

CELLULES PHAGOCYTAIRES

Les fonctions des polynucléaires peuvent être appréciées par plusieurs techniques :

1. Étude du mouvement et de l'adhésion en présence de substances chimiotactiques telles que le formyl-méthionyl-leucyl-phénylalanine (dépendant de CD18).

2. Phagocytose de particules de latex, de levures.

3. Bactéricidie : test de réduction du nitro-bleu de tétrazolium, chimiluminescence, mesure directe d'anions superoxyde (explorent la protéine gp91 du cytochrome b558 ou les protéines du complexe NADPH oxydase).

CRYOGLOBULINES

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines sériques qui précipitent au froid et qui se redissolvent au réchauffement. Le cryofibrinogène, beaucoup plus rare, apparaît quand le plasma est tenu au froid et disparaît à 37 °C.

Détection

Prélever et acheminer le sang à 37 °C (patient sous des couvertures pendant 1 à 2 heures). On mesure le volume du cryoprécipité du sérum dans un tube à hématocrite (cryocrite exprimé en pourcentage). Les protéines présentes dans le cryoprécipité sont identifiées par électrophorèse et immunofixation du précipité redissous à 37 °C.

Interprétation

1. Les cryoglobulines monoclonales (type 1) contiennent une seule variété d'immunoglobuline (IgM, plus rarement IgG ou IgA) et sont observées dans les hémopathies lymphoplasmocytaires.

2. Les cryoglobulines mixtes contiennent des immunoglobulines de plusieurs isotypes dont l'un peut être monoclonal (type 2) ou tous sont polyclonaux (type 3). Ces cryoglobulines mixtes ont une signification d'immuns complexes. Voir Cryoglobulinémies, p. 728.

AUTO-ANTICORPS SPÉCIFIQUES D'ORGANE

Les auto-anticorps sont retrouvés au cours des affections auto-immunes mais également au cours de maladies infectieuses, lors de prises médicamenteuses, dans la fratrie de malades atteints d'affections auto-immunes, au cours du vieillissement. Certains auto-anticorps sont certainement pathogènes comme l'indiquent des expériences de transfert passif ou l'identification des auto-anticorps au sein des lésions. Plus souvent, ils témoignent indirectement du processus d'auto-immunisation. Outre leur intérêt physiopathologique, ils ont une valeur diagnostique et parfois pronostique. L'interprétation de la recherche d'auto-anticorps implique de connaître la technique de détection utilisée, le seuil de positivité, la sensibilité et la spécificité d'un résultat positif. Il existe peu d'exemples où le suivi longitudinal a une valeur prédictive (anticorps anti-DNA du lupus érythémateux, anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine dans la myasthénie, anticorps anti-protéinase 3 dans le syndrome de Wegener). Dans le diabète insulino-dépendant, la présence d'auto-anticorps dans la fratrie annonce la survenue d'un diabète dans un délai de 5 à 10 ans.

Les principaux auto-anticorps, leur technique de détection, et leurs maladies associées sont listés dans le tableau 221.

Tableau 221. — Principaux auto-anticorps antigènes cibles, méthode de détection et maladies associées.

CIBLE DES AUTO-ANTICORPS	DÉTECTION	MALADIE ASSOCIÉE
Thyropéroxydase Thyroglobuline	ELISA ELISA	Hypothyroïdie et toute affection thyroïdienne
Récepteur de la TSH	RIA	Hyperthyroïdie
Îlots pancréatiques de Langerhans Glutamate décarboxylase Insuline	IF RIA RIA	Diabète Susceptibilité génétique » »
H ⁺ -K ⁺ ATPase Facteur intrinsèque	IF (microsome), ELISA RIA, ELISA	Anémie de Biermer, gastrite auto-immune
Transglutaminase Gliadine	IF (anticorps IgA anti-endomysium) ELISA	Maladie cœliaque »

IF : immunofluorescence ; IT : immunotransfert ; ELISA : immunoenzymologie ; RIA : radio-immunologie ; DOT : DOT-blot.

Tableau 221. — Principaux auto-anticorps antigènes cibles, méthode de détection et maladies associées. (suite)

CIBLE DES AUTO-ANTICORPS	DÉTECTION	MALADIE ASSOCIÉE
17-hydroxylase 21-hydroxylase Desmolase	IF IF IF	Insuffisance surrénalienne » »
Hémi-desmosome BPA Desmosome Desmogléine 3 ou 1 Desmoplakine	IF directe et indirecte IT, ELISA IF, ELISA IT IT	Pemphigoïde bulleuse » Pemphigus vulgaire » Pemphigus paranéoplasique
Collagène type IV Enzymes du polynucléaire neutrophile Protéinase 3 Myéloperoxydase	IF, ELISA IF ELISA, DOT ELISA	Syndrome de Goodpasture Vasculites systémiques Syndrome de Wegener Polyangéite microscopique
Globule rouge (complexe Rh, li, Pr) Plaquette (glycoprotéines plaquettaires, notamment IIb et IIIa) Polynucléaire neutrophile	Test de Coombs direct Titration des agglutinines froides Titration des hémolysines ELISA sur glycoprotéines purifiées (MAIPA) IF, IT	Anémie hémolytique auto-immune Purpura thrombopénique Neutropénie
Glycoprotéine de la myéline (MAG) Gangliosides et glycolipides (GM1, GD1a, GQ1b) Neurones (Hu, Yo, Ri, CV2) Titine-Nusk Récepteur de l'acétylcholine	IF, IT, ELISA IT IF, IT RIA RIA, ELISA	Neuropathie démyélinisante avec IgM monoclonale Neuropathie périphérique (avec blocs de conduction) Syndrome paranéoplasique (encéphalopathie limbique, syndrome cérébelleux) Myasthénie Myasthénie
Mitochondries de type 2 sous-unité E2 (pyruvate déshydrogénase) Cytochrome P450 IID6 <i>Liver kidney microsome</i> (LKM-1) Actine	IF, IT, DOT, ELISA IF (microsomes) ELISA DOT IF (anti-muscle lisse) ELISA	Cirrhose biliaire primitive Hépatite auto-immune de type 2 Hépatite auto-immune de type 2 Hépatite auto-immune de type 1

IF : immunofluorescence ; IT : immunotransfert ; ELISA : immunoenzymologie ; RIA : radio-immunologie ; DOT : DOT-blot.

AUTO-ANTICORPS DES MALADIES SYSTÉMIQUES

La caractérisation des auto-anticorps en cas d'affection auto-immune systémique est un élément essentiel du diagnostic. La recherche d'anticorps non spécifiques d'organe (anticorps anti-nucléaires, facteurs rhumatoïdes) est la première étape diagnostique.

La recherche d'anticorps anti-nucléaires par immunofluorescence indirecte est l'examen de première intention. Des auto-anticorps anti-nucléaires peuvent être détectés, habituellement à des titres faibles dans des maladies non immunitaires (infections virales, hémopathies, médicaments, sujets âgés). Outre le titre des auto-anticorps, l'identification de leur spécificité est nécessaire. Le type de la fluorescence des noyaux a valeur d'orientation : homogène (anticorps anti-nucléo-protéines), mouchetée (antigènes nucléaires solubles), nucléolaire (topo-isomérase), périphérique (enveloppe nucléaire). Les principales variétés d'anti-anticorps, la technique d'identification et les maladies associées figurent dans le tableau 222.

Tableau 222. — Auto-anticorps dans les maladies systémiques.

CIBLE DES AUTO-ANTICORPS	DÉTECTION	MALADIE ASSOCIÉE
DNA natif (double brin)	ELISA, IF, RIA	Essentiellement le LED
DNA dénaturé (simple brin)	ELISA, RIA	Toutes maladies auto-immunes
Histones	ELISA	LED (médicaments), polyarthrite rhumatoïde
Sm	IT, ELISA, DOT	LED (15 %)
Ku	IF, IT	LED
Ribosome	IF, ELISA	LED
RNP	IT, ELISA, DOT	Connectivite mixte (95 %), LED (30 %), sclérodermie
SSA	IT, ELISA, DOT	Syndrome de Sjögren (75 %), LED (30 %)
SSB	IT, ELISA, DOT	Syndrome de Gougerot-Sjögren, LED (20 %)
Topo-isomérase (Scl70)	IT, ELISA, DOT	Sclérodermie (80 %)
Centromère	IF, ELISA, DOT	CREST syndrome (80 %)
PCNA (<i>proliferating cell nuclear antigen</i>)	IF, ELISA, DOT	LED, polyarthrite rhumatoïde
Lamine	IT	LED, cytopénies auto-immunes, vascularites
Gp210 de l'enveloppe nucléaire	IT	Cirrhose biliaire primitive
tRNA synthétases	IT, ELISA	Polymyosites
Histidyl tRNA synthétase (Jo1)	IT, DOT	Polymyosites, fibrose pulmonaire

ANCA : *anti-neutrophil anticytoplasm antigen* (p : périnucléaire ; c : cytoplasmique) ; IF : immunofluorescence ; IT : immunotransfert ; ELISA : immunoenzymologie ; DOT : DOT-blot ; RIA : radio-immunologie ; TCA : temps de céphaline activée ; LED : lupus érythémateux disséminé.

Tableau 222. — Auto-anticorps dans les maladies systémiques. (suite)

CIBLE DES AUTO-ANTICORPS	DÉTECTION	MALADIE ASSOCIÉE
Mi2, KJ, Fez	IT, ELISA	Dermatopolymyosites
SRP (signal reconnaissance particules)	IT, ELISA	Polymyosites graves
IgG	Latex, Waaler-Rose	Polyarthrite rhumatoïde (80 %), syndrome de Gougerot Sjögren, autres maladies auto-immunes
Protéines citrulinées (CCP)	IF, ELISA	Polyarthrite rhumatoïde (40 %)
Cardiolipide	ELISA	LED
Phospholipides	ELISA	Syndrome des antiphospholipides, autres maladies auto-immunes
Bêta-2-glycoprotéine I	ELISA, TCA	Avortements répétés, thromboses artérielles ou veineuses
Cytosquelette (anti-muscles lisses)	IF	Hépatite auto-immune
Microfilaments (actine)	IF, IT	LED, polyarthrite rhumatoïde
Filaments intermédiaires (vimentine)	IT, IF	Syndrome de Sjögren, infections virales
Microtubules	IT, IF	Infections virales, cirrhose alcoolique, thyroïdites
c-ANCA	IF	Granulomatose de Wegener, syndrome de Churg-Strauss, certaines glomérulonéphrites
p-ANCA	IF	Polyangéite microscopique, polychondrite atrophiante, entéropathies inflammatoires, cholangite sclérosante primitive, endocardite d'Osler, glomérulonéphrites

ANCA : *anti-neutrophil anticytoplasm antigen* (p : périnucléaire ; c : cytoplasmique) ; IF : immunofluorescence ; IT : immunotransfert ; ELISA : immunoenzymologie ; DOT : DOT-blot ; RIA : radio-immunologie ; TCA : temps de céphaline activée ; LED : lupus érythémateux disséminé.

Tsunami

Examens de laboratoire en hématologie

par M. Leporrier

HÉMOGRAMME

Tableau 223. — Hémogramme normal en fonction de l'âge et du sexe*.

	NOUVEAU-NÉ	1 MOIS	1-12 ANS	HOMMES	FEMMES	GROSSESSE
Hématies (10 ¹² /l)	5-5,4	4	4-5,5	4,5-5,9	4,1-5,1	3,5-4,5
Hématocrite (%)	55-68	38-48	38-52	42-55	38-48	32-42
Hémoglobine (g/dl)	17-21	12-16	11-17	13,5-18	12-16	10-13
VGM (μ ³)	110-130	100-110	80-100			
Leucocytes (10 ⁹ /l)	9-30	5-20	4-15	4,5-11		
Neutrophiles (10 ⁹ /l)	6-25	1-10	1,5-8	1,8-7		
Éosinophiles (10 ⁹ /l)	0,02-0,8	0,1-1	0-0,6	0,2-0,4		
Basophiles (10 ⁹ /l)	0-0,6	0-0,2	0-0,2	0-0,1		
Lymphocytes (10 ⁹ /l)	2-11	2-17	1,5-10	1-4		
Monocytes (10 ⁹ /l)	0,4-3,1	0,2-2,4	0-1	0,4-0,8		
Plaquettes (10 ⁹ /l)	150-400					

* La formule leucocytaire n'a en elle-même aucune signification. Il faut toujours interpréter la numération des leucocytes sanguins selon leur concentration/ mm^3 : une formule dite « inversée » (proscrire ce terme) peut traduire un équilibre hématologique normal, une granulopénie, ou une hyperlymphocytose. C'est cette terminologie qu'il faut utiliser.

I. NUMÉRATION (HÉMATIES, LEUCOCYTES, PLAQUETTES)

1. La numération des hématies, des leucocytes et des plaquettes est actuellement effectuée par des automates, enregistrant les variations de résistivité ou de diffraction provoquées par le passage des cellules devant un micro-orifice.

2. La numération « classique » par dilution du sang dans une pipette (actuellement un matériel à usage unique « unopette »), et son comptage au microscope à l'aide d'une cellule micrométrique (Malassez, Thoma) est parfois encore utilisée pour contrôler certains résultats fournis par les automates.

Causes d'erreur

Ces méthodes ont amélioré la précision des résultats, mais comportent des causes d'erreur propres, liées à des facteurs techniques ou aux conditions physiques particulières du sang étudié (agglutinats cellulaires par auto-anticorps, immunoglobulines monoclonales...). Le contrôle par les méthodes classiques est alors parfois justifié.

Attention ! Le nombre de plaquettes peut être faussement diminué par agglutination des plaquettes chez certains sujets lorsque le sang est recueilli sur EDTA (tubes à bouchon violet). Il convient de toujours contrôler sur lame la richesse en plaquettes et faire une numération après prélèvement sur citrate ou sur sang capillaire au moindre doute.

II. DOSAGE D'HÉMOGLOBINE

Les anciennes méthodes colorimétriques (et chimiques à titre de référence pour l'étalonnage) sont abandonnées au profit des méthodes automatiques. L'hémoglobine doit être exprimée en g/100 ml (voir dans le tableau 223, les variations en fonction de l'âge et du sexe).

III. HÉMATOCRITE

Les automates le calculent à partir du volume globulaire moyen. Cette méthode fournit des résultats plus précis, inférieurs de quelques pourcentages par rapport au procédé de centrifugation classique.

IV. CONSTANTES ÉRYTHROCYTAIRES

Ces indices érythrocytaires sont calculés par les automates à partir du nombre d'hématies, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite.

Volume globulaire moyen (VGM)

Normal entre 82 et 98 μ^3 (normocytose) ; en deçà, microcytose ; au-delà, macrocytose.

Concentration moyenne en hémoglobine (CMH)

Normale entre 31 et 36 % (ou g/dl) ; son abaissement définit l'hypochromie ; elle ne dépasse jamais 36 g/dl (l'hyperchromie est impossible physiologiquement).

Teneur globulaire moyenne en hémoglobine (TCMH)

Normale entre 27 et 32 pg. Cet indice peut révéler une anomalie discrète du volume globulaire ou de la concentration en hémoglobine ne perturbant pas les indices précédents.

V. ÉTUDE MORPHOLOGIQUE DES HÉMATIES

L'étude sur lame des hématies est nécessaire pour apprécier les éventuelles anomalies de taille, de forme et de coloration, et de contenu.

Résultats et interprétation

1. L'inégalité de taille (anisocytose) est le premier indice d'un trouble de production des hématies.

2. L'inégalité de forme (poikilocytose) est le signe d'anomalies intrinsèques du globule rouge :

a) par anomalie de la membrane (sphérocytose, elliptocytose ou ovalocytose, stomatocytose, acanthocytose) ;

b) par anomalie de l'hémoglobine (drépanocytose) ;

c) par fragilisation ou fragmentation des hématies (schizocytose).

3. Les anomalies de coloration sont :

a) la polychromatophilie (traduction d'une synthèse d'hémoglobine inachevée : elle évoque une érythropoïèse de régénération active) ;

b) l'hypochromie : les hématies ont une charge en hémoglobine insuffisante.

4. Diverses inclusions peuvent être décelées au sein des hématies :

a) des corps de Jolly, reliquats d'une expulsion nucléaire incomplète. Ils ne persistent dans le sang qu'après splénectomie ou plus généralement en cas d'asplénie ;

b) des ponctuations basophiles, observées dans le saturnisme et dans divers troubles de l'érythropoïèse ;

c) des corps de Heinz (précipités d'hémoglobine) en cas d'hémoglobine biochimiquement instable ou de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase ;

d) des micro-organismes sanguicoles : hématozoaires du paludisme, *Babesia*, microfilaires, trypanosomes.

VI. FORMULE LEUCOCYTAIRE

Elle est établie sur un étalement de sang coloré au May-Grünwald-Giemsa, en étudiant au moins 200 leucocytes ; elle peut également être fournie par un appareil automatique analysant les caractères morphologiques ou tinctoriaux des éléments.

Interprétation

Le taux des différents leucocytes doit être exprimé en nombre absolu par mm^3 . Les résultats normaux sont résumés dans le tableau 223.

À l'état pathologique, la formule leucocytaire peut montrer :

a) des modifications du nombre des cellules normales : polynucléose neutrophile, neutropénie ou agranulocytose, lymphopénie, lymphocytose, monocytose, éosinophilie... ;

b) des cellules normalement présentes dans la moelle, mais absentes d'un sang normal : métamyélocytes, myélocytes, érythroblastes (myélémie) ;

c) des cellules anormales évocatrices d'une maladie bénigne (cellules lymphoïdes hyperbasophiles d'un syndrome mononucléotique) ou maligne (cellules immatures, ou blastes, d'une leucémie aiguë) ;

d) d'exceptionnelles anomalies constitutionnelles : anomalies de Pelger-Huet (défaut de segmentation des granulocytes), d'Undritz (hypersegmentation des polynucléaires neutrophiles), d'Adler (granulations azurophiles dans le cytoplasme de différents leucocytes ; parfois isolée, cette anomalie peut être présente au cours de mucopolysaccharidoses), de Chediak-Higashi (volumineuses granulations cytoplasmiques des polynucléaires et de certains éléments mononucléés : voir Maladie de Chediak-Higashi, p. 686), de May-Hegglin (corps de Döhle ou plages hyperbasophiles dans le cytoplasme des granulocytes, atteinte simultanée des mégacaryocytes avec plaquettes géantes et parfois thrombopénie).

NUMÉRATION DES RÉTICULOCYTES

La numération des réticulocytes (hématies jeunes réticulo-filamenteuses) est effectuée après coloration « vitale » (bleu de crésyl, bleu de méthylène). Leur taux est calculé par rapport à celui des hématies en observant 1 000 à 2 000 hématies. Le pourcentage est traduit en valeur absolue en le rapportant au nombre d'hématies par mm^3 . Leur numération peut être aussi effectuée par cytofluorométrie sur certains automates.

Interprétation

Le nombre de réticulocytes/ mm^3 est un indice direct d'activité médullaire érythropoïétique. L'interprétation correcte doit se baser sur

leur numération/mm³ et non leur pourcentage. Chez un sujet en équilibre hématologique normal, ils représentent 1 % des hématies, soit environ 50 000/mm³. On apprécie la capacité de régénération médullaire par l'augmentation de leur concentration sanguine en cas d'anémie : des valeurs supérieures à 150 000/mm³ sont alors l'indice d'une bonne réactivité médullaire.

MYÉLOGRAMME

La ponction est faite (après anesthésie locale ou par inhalation d'un mélange oxygène-protoxyde d'azote) dans le manubrium sternal (interrompre la pression du trocart lorsqu'est vaincue la résistance de la table externe), dans une épine iliaque postéro-supérieure, ou dans une apophyse épineuse ; au-dessous de 2 ans, utiliser une aiguille spéciale, de faible longueur, et ponctionner soit le sternum, soit la crête iliaque. La moelle est aspirée avec une seringue étanche en ayant soin de ne pas aspirer trop de sang, puis étalée rapidement sur des lames et colorée (May-Grünwald-Giemsa ou coloration spéciale).

Lecture et interprétation

La richesse du frottis peut être faussée par dilution par du sang lors du prélèvement donnant une illusion de pauvreté. Établir le pourcentage en étudiant au moins 200 cellules (voir tableau 224).

Tableau 224. — Myélogramme normal (valeurs exprimées en pourcentage).

LIGNÉE	CELLULES NORMALES	% NORMAL
Lignée granulocytaire : 50-75 %	Myéloblastes	0,5-4
	Promyélocytes	1-8
	Myélocytes neutrophiles	5-20
	Myélocytes éosinophiles	0,5-2
	Myélocytes basophiles	0-0,5
	Métamyélocytes neutrophiles	10-30
	Métamyélocytes éosinophiles	0,5-2
	Métamyélocytes basophiles	0-0,5
	Polynucléaires neutrophiles	10-20
	Polynucléaires éosinophiles	0,5-2
	Polynucléaires basophiles	0-0,5
Lignée érythroblastique : 8-30 %	Pro-érythroblastes	0-6
	Érythroblastes basophiles	0-8
	Érythroblastes polychromatophiles	2-10
	Érythroblastes acidophiles	5-20
Éléments non myéloïdes : 3-15 %	Lymphocytes	3-12*
	Plasmocytes	0-2
	Monocytes	0-5
Lignée mégacaryocytaire**		Présence

* Chez le jeune enfant, la lymphocytose médullaire peut atteindre 25 %.

** L'évaluation précise du taux des mégacaryocytes (normalement 1 à 10 pour 10 000 éléments) est difficile ; en pratique, l'étude de l'ensemble de la lame au faible grossissement permet une appréciation globale de la richesse en ces éléments.

Variations pathologiques

1. Normalement, les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes sont des cellules prédominantes dans le sang et rares dans la moelle. Leur pourcentage dans le myélogramme est un bon témoin de la dilution par du sang lors de l'aspiration.

2. L'interprétation d'une anomalie de pourcentage doit toujours tenir compte de la richesse médullaire (par exemple, un frottis de moelle pauvre est lymphocytaire, à distinguer d'une infiltration lymphoïde vraie) et de l'état du sang (par exemple, une moelle très érythroblastique comporte une proportion de granuleux diminuée, à distinguer d'une hypoplasie granuleuse).

3. Pour chaque lignée, il est important de vérifier que l'aspect morphologique de la maturation est satisfaisant : c'est souvent là que l'on observe les premiers signes d'une myélodysplasie.

4. De nombreuses anomalies significatives peuvent être reconnues assez facilement : cellules dystrophiques (mégalo blasts, leucoblastes, tricholeucocytes, plasmocytes, cellules métastatiques, cellules de Gaucher ou de Niemann-Pick...), cellules parasitées (kala-azar), etc.

5. Certaines modifications pathologiques médullaires ne sont pas décelables par le myélogramme : myélofibrose, infiltrations focales.

Colorations spéciales

Diverses réactions cytochimiques révèlent la présence d'une enzyme ou d'une substance spécifique : myéloperoxydase (lignée neutrophile et éosinophile), estérases (lignée monocyttaire), phosphatases acides (tricholeucocytes), coloration de Perls (sidéroblastes). Certaines de ces réactions ont un intérêt diagnostique dans les leucémies difficiles à classer (voir p. 707).

PROGÉNITEURS HÉMATOPOÏÉTIQUES

Les précurseurs médullaires (CFU ou *colony forming units*) ne sont pas identifiables morphologiquement, mais peuvent être étudiés grâce à l'observation des cellules provenant de leur différenciation, obtenues *in vitro* par culture.

Les prélèvements riches en progéniteurs (moelle osseuse, sang généralement après mobilisation par des facteurs de croissance ou une chimiothérapie, cordon) sont incorporés dans un gel favorable à leur survie, auquel est ajouté un facteur de croissance hématopoïétique (p. 153). Après 1 à 2 semaines de culture, les amas cellulaires sont identifiés et classés quantitativement (nombre respectif des amas peu importants ou agrégats et des amas plus importants ou colonies proprement dites).

Les cultures le plus souvent effectuées sont :

1. Les cultures de CFU-GM (précurseurs granulocytaire neutrophile et monocyttaire ; stimulants : GM-CSF, G-CSF).

2. Les cultures de CFU-E (précurseurs de la lignée érythroblastique ; stimulants : érythropoïétine pour CFU-E).

3. À un moindre degré, les cultures de précurseurs et mégacaryocytaires (CFU-Mega).

Intérêt diagnostique

Outre leur intérêt pour la compréhension de l'hématopoïèse normale, ces méthodes permettent d'étudier les anomalies : le nombre et la distribution des agrégats et des colonies, la qualité de leur différenciation, la sensibilité aux stimulants et l'influence éventuelle de

facteurs inhibiteurs constituent actuellement des éléments importants de l'étude des insuffisances médullaires quantitatives et qualitatives (myélodysplasies notamment), des leucémies et des polyglobulies ; les cultures permettent en outre d'évaluer la richesse des prélèvements médullaires destinés à des greffes.

ANTIGÈNES DE DIFFÉRENCIATION

L'utilisation d'anticorps monoclonaux, permettant la reconnaissance d'un nombre croissant d'antigènes cellulaires, constitue actuellement la méthode de choix pour l'identification de la différenciation cellulaire. Cette technique conduit à la définition de « classes de différenciation » (CD), caractérisées par la présence de certains groupes d'antigènes (voir Phénotype des cellules lymphoïdes et hématopoïétiques, p. 1588).

Intérêt diagnostique

1. Caractérisation d'une population cellulaire pathologique. Les domaines d'application sont surtout la pathologie lymphoïde : leucémies lymphoïdes aiguës et chroniques (voir pp. 707 et 714), lymphomes non hodgkiniens (« marqueurs » sur coupe anatomopathologique : voir Lymphomes malins non hodgkiniens, p. 719).

2. Déficits immunitaires cellulaires : numération des lymphocytes CD4 dans le SIDA, des lymphocytes CD19 dans les déficits humoraux, etc.

3. Diagnostic de maladies par déficit d'expression : granulocytopathies (CD18), Marchiafava-Micheli (CD55-CD59), etc.

4. Décompte de cellules souches dans des prélèvements pour cellulothérapie (CD34).

BIOPSIE MÉDULLAIRE

Prélèvement d'un fragment de moelle osseuse en vue d'examen histologique grâce à un trocart introduit sous anesthésie locale (habituellement dans l'aile iliaque).

Attention ! Ne pas confondre les prélèvements par biopsie (examen histologique) et ponction (myélogramme) : les renseignements que l'on en tire ne sont pas superposables.

Intérêt diagnostique

1. La majorité des maladies de la moelle osseuse sont faciles à identifier par le myélogramme, notamment lorsqu'elles comportent la présence de cellules anormales ou en excès par rapport à l'état normal. Il n'est pas besoin, dans ces cas, d'effectuer une biopsie médullaire.

2. La biopsie médullaire a donc des indications rares et précises :

- a) appréciation de l'importance d'une insuffisance médullaire ;
- b) infiltration cellulaire non mobilisable ou appréciable par l'aspiration (granulomes, nodules lymphoïdes) ;
- c) anomalies de la charpente médullaire (fibrose) et de la vascularisation.

ADÉNOGRAMME

Le frottis ganglionnaire est obtenu soit par empreinte de la tranche de section d'un ganglion prélevé, soit par ponction avec une aiguille à injection intramusculaire et étalement du suc ganglionnaire rapidement chassé de l'aiguille. Les frottis sont étudiés après coloration au May-Grünwald-Giemsa. L'examen exige une très bonne expérience, mais fournit dans ces cas très simplement et rapidement (dans

la journée) un diagnostic au moins d'orientation et parfois de certitude. On peut y associer le cas échéant des études microbiologiques, par cytométrie (voir Phénotype des cellules lymphoïdes et hématopoïétiques, p. 1588), ou cytogénétiques.

Intérêt diagnostique

1. Adénopathie inflammatoire aiguë : présence de pus, ou d'un suc riche en neutrophiles (justifiant une étude bactériologique : voir tableau 136, p. 683).

2. Adénopathie inflammatoire subaiguë ou chronique : présence d'un granulome (sarcoïdose, tuberculose, caséum parfois dans ce dernier cas), de levures (histoplasmoses), de parasites (leishmanies), de tréponème (examen au microscope à fond noir).

3. Adénopathie tumorale : cellules métastatiques (leur aspect est rarement caractéristique de l'origine), lymphome hodgkinien (cellules de Sternberg) ou non hodgkinien (préciser le diagnostic par l'examen anatomo-pathologique d'une adénectomie).

Très souvent, l'adénogramme doit être complété de biopsie, soit pour apporter des précisions architecturales dans l'étude d'une hémopathie maligne, soit pour éclaircir les nombreux cas où la ponction laisse hésitant entre adénopathie inflammatoire et adénopathie maligne.

AUTO-HÉMOLYSE À 37 °C

Une suspension d'hématies en milieu salin est maintenue 48 heures à l'étuve à 37 °C : on mesure alors le pourcentage des cellules hémolysées et l'effet protecteur du glucose et de l'ATP (voir tableau 225).

Tableau 225 — Résultats d'une auto-hémolyse.

	SANG SEUL	EFFET DU GLUCOSE OU DE L'ATP
Sang normal	Hémolyse < 5 %	—
Sphérocytose héréditaire	Hémolyse de 5 à 50 %	Correction partielle ou complète par le glucose
Hémolyses non sphérocytaires de type I	Hémolyse normale ou peu augmentée	Correction par le glucose
Hémolyses non sphérocytaires de type II	Hémolyse de 5 à 50 %	Correction par l'ATP et non par le glucose

Intérêt diagnostique

1. Le test d'autohémolyse était intéressant pour distinguer les cas de sphérocytoses héréditaires des hémolyses non sphérocytaires. Ces dernières sont actuellement facilement confirmées par la mise en évidence directe du déficit enzymatique (voir Enzymopathies érythrocytaires, p. 698).

2. Le test demeure néanmoins utile comme diagnostic d'orientation d'une hémolyse chronique, notamment lorsque le frottis sanguin ne montre pas de sphérocytes typiques ou en excès.

RÉSISTANCE GLOBULAIRE OSMOTIQUE

Étude de l'hémolyse des hématies en suspension dans les solutions de NaCl de concentrations décroissantes de 9 ‰ à 0 ‰.

Intérêt diagnostique

1. Normalement : hémolyse initiale vers 4,8 ‰ et hémolyse totale vers 3,4 ‰.

2. Une diminution de la résistance globulaire (hémolyse initiale pour des concentrations anormalement élevées ; hémolyse totale inconstamment perturbée) peut être observée au cours de la sphérocytose héréditaire et de certaines anémies hémolytiques immunologiques.

3. Une augmentation de la résistance globulaire (hémolyse initiale normale, mais hémolyse totale pour des concentrations anormalement faibles, de l'ordre de 2 ‰) peut être observée au cours de maladies de l'hémoglobine. Cette anomalie ne saurait, dans ces derniers cas, constituer un argument de diagnostic.

MÉTHODES DE RECHERCHE D'UNE ANOMALIE DE L'HÉMOGLOBINE

I. ÉLECTROPHORÈSE DE L'HÉMOGLOBINE

Sur papier ou, de préférence, sur gel d'amidon ou acétate de cellulose, à divers pH, elle permet d'identifier les différentes variétés d'hémoglobine de mobilité électrophorétique particulière. Lorsque l'électrophorèse est normale ou d'interprétation délicate, d'autres techniques, plus complexes et réservées à des laboratoires hautement spécialisés, peuvent être utilisées : séparation chromatographique, isoélectrofocalisation, étude de la synthèse des chaînes alpha et bêta in vitro, étude de la structure des chaînes de globine par séquençage.

Résultats normaux

Hémoglobine A : 97 à 99 %.

Hémoglobine A₂ : < 3 %.

Hémoglobine F : 80 % à la naissance, 25 % à 3 mois, < 1 % à partir de 6 mois.

Principales anomalies

1. Modifications de la proportion des composants normaux (avec diminution de la fraction adulte HbA) :

a) augmentation de la fraction A₂ (3-6 %) : bêta thalassémies hétérozygotes ;

b) augmentation de la fraction F : thalassémies homozygotes, persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale, myélodysplasies, traitements par cytostatiques (en particulier Hydréa).

2. Présence d'un composant anormal décelé par sa migration en électrophorèse :

a) hémoglobinoses S (drépanocytose) : hétérozygote (HbS : 30 à 40 %) ou homozygote (> 90 %) ;

b) hémoglobines C, D, E, Lepore... (voir Hémoglobinopathies, p. 695) ;

c) hémoglobines instables, hémoglobines à haute affinité (toutes ne donnent pas de modifications décelables par électrophorèse).

II. CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE À HAUTE PERFORMANCE

Technique très sensible permettant de détecter des concentrations faibles ou minoritaires d'hémoglobine anormale. Les résultats sont très rapides (1-2 heures). Ces caractéristiques en font l'examen de choix pour la détection néonatale de la drépanocytose et la surveillance des concentrations d'HbS en cas d'échanges transfusionnels.

III. ÉTUDE FONCTIONNELLE DE L'HÉMOGLOBINE

Ces techniques sont utiles lorsqu'on suspecte une modification de propriété fonctionnelle de l'hémoglobine.

Méthodes

1. Dénaturation à la chaleur et précipitation dans l'isopropanol (hémoglobine « instable »).

2. Étude de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène exprimée par la P50 : pression d'oxygène dissoute assurant une saturation d'oxyhémoglobine à 50 %. Normale : 26 mmHg ; au-dessous, hémoglobine à affinité augmentée, responsable de polyglobulie.

IV. DIAGNOSTIC PRÉNATAL DES ANOMALIES DE L'HÉMOGLOBINE

Voir Diagnostic prénatal, p. 1768.

EXPLORATION DE L'HÉMOSTASE

Voir pp. 673 et 675, la conduite du diagnostic étiologique d'un syndrome hémorragique et le tableau 42, p. 153 des protéines de coagulation.

Le tableau 226 indique les tests appropriés pour l'exploration de l'hémostase.

Tableau 226. — Exploration de l'hémostase.

TESTS	HÉMOSTASE PRIMAIRE	COAGULATION PLASMATIQUE
GLOBAUX	Temps de saignement	Temps de céphaline activé Temps de Quick
ANALYTIQUES	Numération et étude morphologique des plaquettes Rétraction du caillot (N : totale en 3 heures à 37 °C) Étude du facteur Willebrand quantitative (antigène), fonctionnelle (agrégation par ristocétine) et structurale (étude des multimères)* Agrégation plaquettaire, en présence de collagène, d'adrénaline, d'ADP, d'acide arachidonique, de thrombine Étude des granules denses plaquettaires de stockage (microscopie électronique ou à fluorescence)* Étude des glycoprotéines de la membrane plaquettaire*	Détection d'un inhibiteur (anti-coagulant circulant) : allongement du temps de céphaline activé du mélange plasma témoin + plasma étudié Dosages d'activité des facteurs II, V, VII, VIII, IX, X, XI et XII Phase finale de la coagulation : a) dosage du fibrinogène plasmatique (N : 2,5 à 4,5 g/l) b) temps de thrombine c) produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine (PDF) dans le sérum d) complexes solubles mis en évidence dans le plasma par tests au sulfate de prolamine ou à l'éthanol

* Tests non routiniers pour un laboratoire, même spécialisé.

TEMPS DE SAIGNEMENT

Reproduit in vivo et en temps réel les conditions de fonctionnement de l'hémostase primaire.

1. Méthode de Duke : la peau du lobule de l'oreille est incisée horizontalement avec un vaccinostyle sur une longueur de 1 cm ; les gouttes de sang sont recueillies toutes les 30 secondes sur un buvard, par application sans frottement, jusqu'à l'arrêt du saignement.

2. Méthode de Ivy, plus sensible : une pression constante de 4 cm Hg est maintenue sur le bras avec un tensiomètre ; la peau de l'avant-bras est incisée sur une longueur de 1 cm et une profondeur de 1 mm avec une lame Gillette chirurgicale E ; les gouttes de sang sont recueillies toutes les minutes sur un buvard.

Certains appareils mesurent in vitro le temps d'obturation d'une membrane imprégnée d'un activateur des plaquettes, se rapprochant des conditions du temps de saignement in vivo.

Interprétation

1. Temps de saignement normal : 2 à 4 minutes (Duke), et 4 à 8 minutes (Ivy).

2. Allongement (plus ou moins franc) :

a) thrombopénies (inconstamment si $< 100\,000/\text{mm}^3$, constamment si $< 50\,000/\text{mm}^3$) ;

b) thrombopathies constitutionnelles (rares) ou acquises (fréquentes : aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, insuffisance rénale chronique) ;

c) déficits plasmatiques (protéines intervenant dans l'hémostase primaire) : maladie de Willebrand, afibrinogénémie.

TEMPS DE CÉPHALINE ACTIVÉE

Syn : temps de céphaline-kaolin. Mesure du temps de coagulation du plasma pauvre en plaquettes additionné d'un substitut plaquettaire (céphaline) et d'un facteur uniformisant l'action du contact (kaolin, acide ellagique...), puis recalifié. Le temps de céphaline activée (TCA) est le test le plus fidèle d'exploration des différents facteurs (fibrinogène, facteurs II, V, VIII, IX, X, XI, XII) de la voie endogène (ou intrinsèque) de la coagulation.

Interprétation

1. Valeurs normales établies par l'étude d'un mélange de plasmas témoins. Elles dépendent de la céphaline utilisée, et sont généralement comprises entre 27 et 34 secondes.

2. On considère comme significatif un écart de plus de 20 % :

a) déficit d'un facteur plasmatique (par exemple, hémophilie) ou de plusieurs d'entre eux (traitement antivitaminique K, coagulopathie de consommation) ;

b) inhibiteur thérapeutique (héparine) ou spontané (« anticoagulant circulant » par exemple au cours du syndrome des antiphospholipides) ;

c) la distinction entre déficit et inhibiteur est basée sur l'étude d'un mélange à parties égales du plasma anormal et d'un plasma normal : le temps de céphaline est corrigé en cas de déficits, et reste allongé en cas d'inhibiteur.

3. L'obtention d'une hypocoagulabilité thérapeutique (traitements par héparine) implique un allongement compris entre 2 et 3 fois le temps témoin (temps de prélèvement indifférent en cas d'administration intraveineuse continue, à mi-chemin entre deux injections sous-cutanées).

Attention ! Ne pas prélever l'échantillon de sang destiné au laboratoire d'hémostase dans une veine d'un bras perfusé.

TEMPS DE QUICK

Syn : taux de prothrombine. Étude du temps de coagulation par recalcification du plasma additionné d'un excès de thromboplastine tissulaire. Le temps de Quick dépend des facteurs de la voie exogène (ou extrinsèque) de la coagulation (fibrinogène, II, V, VII, X).

Interprétation

1. Le résultat, mesuré en secondes, est traditionnellement transformé en pourcentage d'activité normale par rapport à une courbe-étalon établie à partir de plasmas normaux. Valeurs normales : 70 à 130 %.

2. Allongement (ou diminution du pourcentage) :

a) déficits en facteurs de coagulation de la voie exogène : valeurs entre 10 et 50 % (hétérozygotes), inférieures à 10 % (homozygotes) ;

b) insuffisance hépatocellulaire sévère, avitaminoses K, traitements antivitaminiques K ;

c) inhibiteurs spontanés (« anticoagulants circulants ») ou thérapeutiques (héparine). Le temps de Quick est moins sensible à ces facteurs que le temps de céphaline activé.

3. Pour la surveillance du traitement par antivitaminiques K, dont la stabilité est une exigence cruciale, on exprime les résultats selon un indice (INR pour *International Normalized Ratio*) calibré en fonction d'une thromboplastine de référence :

a) hypocoagulabilité thérapeutique (maladie veineuse thrombo-embolique, prévention des embolies d'origine cardiaque) : INR entre 2 et 3 ;

b) prothèses valvulaires mécaniques : INR entre 2,5 et 3,5 ;

c) embolies systémiques récidivantes : INR entre 3 et 4.

TEMPS DE THROMBINE

Étude du temps de coagulation du plasma après addition d'une quantité précise de thrombine. Nécessité de comparer à un plasma témoin. Explore la phase finale de la coagulation (fibrino-formation).

Interprétation

1. Normalement : 15 à 20 secondes (un allongement de plus de 5 secondes par rapport au témoin est pathologique).

2. Allongé par un traitement héparinique (mesure de l'« héparinémie »), ou au cours de divers désordres atteignant la phase finale de la coagulation : défibrination (p. 738), anomalies du fibrinogène (p. 675).

FIBRINOLYSE

Processus physiologique de dissolution d'un caillot. Diffère de la fibrinogénolyse (dégradation enzymatique du fibrinogène plasmatique) et de la thrombolyse (dégradation enzymatique d'un caillot par administration d'un activateur : vcm).

Produits de dégradation (fibrine, fibrinogène)

Proviennent de la digestion enzymatique des caillots de fibrine (phénomène normal après toute thrombose) ou du fibrinogène (phénomène pathologique : voir Syndromes de défibrination, p. 738).

1. Dans le cas d'un caillot constitué, les produits de dégradation (PDF) résultent de l'activation du plasminogène (présent dans le caillot) sous l'effet de l'activateur tissulaire du plasminogène (élaboré par les cellules endothéliales : fibrinolyse physiologique) ou injecté comme traitement (Thrombolyse thérapeutique, voir p. 337). Normalement, la plasmine ne peut exercer ses effets hors du caillot en raison d'inhibiteurs plasmatiques puissants (antiplasmines).

2. Les D-Dimères sont des produits de dégradation issus de la digestion de la fibrine (et pas de celle du fibrinogène). La présence de D-dimères est donc associée à tout processus de fibrinolyse physiologique. Ce test est surtout utilisé pour sa valeur prédictive négative lors du diagnostic d'embolie pulmonaire : l'absence d'élévation des D-dimères écarte la probabilité d'une thrombose.

3. Dans le cas d'une activation du plasminogène diffusant hors du caillot, la digestion du fibrinogène entraîne un syndrome de défibrination (voir p. 738) : les PDF sont très augmentés.

Complexes solubles

Complexes formés dans le sang par l'association de monomères de fibrine (formes résultant de l'activation du fibrinogène par la thrombine lors de toute coagulation) et de produits de dégradation de la fibrine (voir ci-dessus). Leur présence traduit une activation simultanée de la coagulation et de la fibrinolyse, évocatrice d'un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée.

EXPLORATION D'UNE THROMBOPHILIE

Longtemps énigmatique, le concept d'hypercoagulabilité trouve aujourd'hui parfois un substratum biologique depuis la découverte de facteurs associés à un risque thrombotique accru : déficits en antithrombine III, en protéines C et S, mutations de la pro-acclérine (facteur V Leiden), de la prothrombine (20210), hyperhomocystéinémie (voir Homocystéine plasmatique, p. 1616), anticorps antiphospholipides (voir p. 1598). Voir Thrombophilies constitutionnelles, p. 740.

Antithrombine III

1. Mesure d'activité fonctionnelle ou antigénique.
2. Valeurs normales : 70-130 %.
3. Abaissement par héparinothérapie, syndrome néphrotique, traitement œstroprogestatif, grossesse.

Protéine C

1. Protéine vitamino-K-dépendante (dosage non valide sous traitement antivitaminique K, et abaissé en cas d'hypovitaminose K).
2. Valeurs normales (exprimées en pourcentage par rapport à la valeur théorique de protéine C) : 70 à 100 %.

Protéine S

1. Protéine vitamino-K-dépendante (dosage non valide sous traitement antivitaminique K, et abaissé en cas d'hypovitaminose K, et au

cours de la grossesse) présente sous deux formes plasmatiques : libre et liée (C4b). Seule est active fonctionnellement la fraction libre. La protéine S doit donc être évaluée soit par un test d'activité fonctionnelle, soit spécifiquement par méthode immunologique.

2. Valeurs normales (exprimées en pourcentage par rapport à la valeur théorique de protéine S libre) : 70 à 100 %.

Facteur V Leiden

Mutation de la pro-accéléline (506), associée à la résistance à l'effet d'inhibition par la protéine C activée. Mise en évidence par méthode de Southern sur ADN des leucocytes sanguins.

Mutation 20210 de la prothrombine

Mutation ponctuelle de la prothrombine. Mise en évidence par méthode de Southern sur ADN des leucocytes sanguins.

EXPLORATIONS ISOTOPIQUES EN HÉMATOLOGIE

I. MESURE DU VOLUME SANGUIN

Le volume sanguin total est le volume de diffusion d'hématies marquées in vitro par le ^{99}Tc . Les volumes globulaires et plasmatiques sont déduits par la valeur de l'hématocrite. On peut y coupler la mesure de l'espace de diffusion de l'albumine radiomarquée.

Interprétation

1. Valeurs normales :
 - a) volume sanguin total : 65 à 70 ml/kg ;
 - b) volume érythrocytaire total : 28 à 35 ml/kg (valeurs fonction du sexe, de l'âge, du degré de corpulence) ;
 - c) volume plasmatique total : 38 à 45 ml/kg.
2. La mesure est utile dans des situations précises :
 - a) diagnostic de certitude d'une polyglobulie ;
 - b) fausses anémies par hémodilution (macroglobulinémie de Waldenström, splénomégalie).

II. CINÉTIQUE DU RADIOFER

Injection intraveineuse de ^{59}Fe -transferrine et étude de la cinétique de l'isotope en suivant sa disparition du plasma, l'apparition de radioactivité dans certains organes (squelette, foie, rate) explorés par comptages externes, et l'incorporation du fer dans les hématies. Durée de l'épreuve : 2 semaines. Elle est réalisée dans des laboratoires de médecine nucléaire hautement spécialisés.

Indications

1. Insuffisances médullaires. Précise le mécanisme quantitatif (déficit d'érythropoïèse) ou qualitatif (avortement).
2. Localisation et évaluation d'une érythropoïèse extra-médullaire : hépatique et splénique en cas de métaplasie (myélofibrose) ; foyers pseudo-tumoraux d'hématopoïèse ectopique au cours des hémolyses chroniques.

III. DURÉE DE VIE DES HÉMATIES

Injection d'hématies préalablement marquées in vitro par le ^{51}Cr suivie de l'étude de la courbe de diminution de radioactivité sanguine et de l'appréciation, par comptages externes, de la radioactivité hépatique et splénique. Généralement, l'épreuve porte sur les propres hématies du patient (autotransfusion) ; on peut également utiliser des hématies étrangères normales. Durée de l'épreuve : variable selon la durée de demi-vie des hématies. On ne mesure pas la durée de vie vraie des hématies ($N : 120$ jours), mais la demi-vie isotopique des hématies radiomarquées ($N : 27 \pm 5$ jours).

Indications

1. Mise en évidence ou confirmation d'une hémolyse pathologique.
2. Appréciation du rôle respectif du foie et de la rate, information utile pour l'indication d'une splénectomie.

IV. DURÉE DE VIE DES PLAQUETTES

On ne mesure pas la durée de vie vraie de ces cellules, mais leur demi-vie isotopique après radiomarquage in vitro par ^{111}In ($N : 7$ à 10 jours.). Durée de l'étude : 5 jours en moyenne. L'évolution de la radioactivité est mesurée simultanément par comptages externes au niveau de l'aire précordiale (radioactivité circulante), de la rate et du foie. Ces mesures précisent le site de destruction des plaquettes radiomarquées.

Indications et résultats

1. En cas de thrombopénie isolée à myélogramme normal, la mesure de la durée de vie est l'examen le plus fiable pour en affirmer le caractère central (défaut de production) ou périphérique (destruction excessive).
2. Thrombopénies d'hyperdestruction auto-immune : intérêt majeur pour prédire l'efficacité de la splénectomie ($> 90\%$ si séquestration exclusivement splénique, $< 25\%$ si séquestration hépatique).

V. SCINTIGRAPHIE SPLÉNIQUE

Enregistrement de la radio-activité splénique après injection d'hématies préalablement marquées (^{51}Cr) et fragilisées in vitro.

Indications

1. Diagnostic d'un hyposplénisme : la rate, dûment localisée par une technique d'imagerie, ne fixe pas les hématies fragilisées.
2. Diagnostic de splénose (fragments de tissu splénique intrapéritonéaux fonctionnels souvent décelés après traumatisme abdominal).
3. Recherche de rates surnuméraires après splénectomie.

VI. SCINTIGRAPHIE MÉDULLAIRE

Enregistrement de la radio-activité médullaire (et éventuellement extramédullaire) après marquage du tissu de soutien médullaire (^{99}Tc) et des érythroblastes (^{111}In -transferrine).

Indications

1. Degré et la répartition de l'activité érythropoïétique au cours d'une insuffisance médullaire ou d'un syndrome myéloprolifératif (myélofibrose en particulier).
2. Détection d'une érythropoïèse extramédullaire, notamment splénique et/ou hépatique, et d'évaluer son importance par rapport à l'érythropoïèse médullaire au cours d'une splénomégalie myéloïde et d'autres métaplasies myéloïdes.

VITESSE DE SÉDIMENTATION DES HÉMATIES

Étude de la hauteur de sédimentation des hématies en une heure (seule mesure réellement utile), après introduction du sang recueilli sur EDTA dans un tube gradué de Westergren maintenu verticalement.

Interprétation

1. Normale : < 20 mm en 1 heure (se souvenir que la vitesse de sédimentation est modérément augmentée lors des règles et de la période postprandiale ainsi que chez certains sujets âgés et peut être notablement augmentée au cours de la grossesse).

2. Augmente dans les cas où la composition des protéines du plasma est modifiée :

a) par des protéines d'inflammation (protéine C réactive, hyperfibrinémie, haptoglobine...) ;

b) par une immunoglobuline monoclonale (intérêt majeur de l'électrophorèse des protéines dans toute augmentation de vitesse de sédimentation non expliquée par un contexte inflammatoire ou infectieux patent, ou persistante) ;

c) par une augmentation des lipoprotéines (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie).

3. Diminue en cas de polyglobulie.

4. Variations importantes selon la température extérieure en cas de cryoglobuline.

FER SÉRIQUE, TRANSFERRINE

Dosages photométriques du fer présent dans le sérum et du fer pouvant être fixé sur la transferrine libre (capacité latente de fixation), la somme de ces données représentant la capacité totale de fixation. Le coefficient de saturation de la transferrine est le rapport fer sérique/capacité totale de fixation.

Interprétation

1. Fer sérique

a) Valeur normale : 13 à 27 $\mu\text{mol/l}$.

b) Abaissé en cas de carence en fer ou de réaction fébrile ou inflammatoire (dans les 24 heures).

c) Augmenté au cours des hémolyses, des troubles de l'utilisation du fer, des hépatites aiguës et de l'hémochromatose.

2. Transferrine (syn : sidérophiline)

a) Valeur normale, exprimée en capacité de transport du fer dans le sang, (dite encore capacité totale de saturation) : 50 à 70 $\mu\text{mol/l}$.

b) Augmenté au cours des anémies par carence martiale.

c) Diminué au cours des états fébriles ou inflammatoires (trouble de synthèse), des syndromes néphrotiques et entéropathies exsudatives (fuite de protéines), et dans l'atransferrinémie congénitale (exceptionnelle).

3. Coefficient de saturation de la transferrine

a) Valeur normale : 20 à 50 %.

b) Augmenté au cours de l'hémochromatose génétique dont il constitue le test de dépistage le plus sensible.

c) Diminué dans les cas d'hyposidérémie (voir ci-dessus).

FERRITINE SÉRIQUE

Dosage dans le sérum, par méthode immuno-enzymatique, de la ferritine, forme de réserve tissulaire soluble du fer. En l'absence de réaction inflammatoire, un microgramme par litre ($\mu\text{g/l}$) de ferritine dans le sérum traduit la présence de 10 mg du fer de réserve dans les cellules.

Interprétation

1. Valeur normale : 20 et 300 $\mu\text{g/l}$.
2. Baisse lors des carences en fer (épuisement des réserves).
3. Augmente lors des syndromes inflammatoires, des hépatites aiguës et chroniques, des maladies malignes (tumeurs solides, lymphomes), les syndromes d'activation macrophagique, la maladie de Gaucher, surtout en cas d'accumulation de fer : anémies par trouble de l'utilisation du fer (anémies sidéroblastiques), hémosidérose transfusionnelle, hémochromatose génétique.

VITAMINE B₁₂ SÉRIQUE

Dosage de la vitamine B₁₂ sérique par méthode radio-immunologique. Le taux sérique est celui de la vitamine fixée aux transcobalamines I (90 %, métabolisme lent) et II (10 %, métabolisme rapide vers les cellules). Ainsi, une baisse de cobalamine TC II peut avoir une répercussion métabolique sans que le taux de vitamine B₁₂ du sérum en soit modifié. Voir Dosage de l'homocystéine, ci-dessous.

Interprétation

1. Valeurs normales : 100 à 900 ng/ml.
2. Abaissée dans les malabsorptions de vitamine B₁₂ quelle qu'en soit la cause et chez les sujets végétaliens stricts.
3. Augmenté dans les syndromes myéloprolifératifs (en raison de l'augmentation des transcobalamines du sérum), au cours des cirrhoses et des hépatites aiguës.

FOLATES SÉRIQUES ET ÉRYTHROCYTAIRES

Dosage des folates du sérum ou des hématies par méthode radio-immunologique. Les folates du sérum représentent un « pool » très labile et fortement influencé par les conditions nutritionnelles immédiates (baisse ou augmentation en quelques heures en fonction de l'alimentation). Les folates érythrocytaires sont moins soumis à ces variations et reflètent mieux l'état des réserves cellulaires. Voir Dosage de l'homocystéine, ci-dessous.

Interprétation

1. Folates sériques. Valeur normale comprise entre 7 et 35 nmol/l. Peuvent baisser en cas de jeûne, d'augmentation des besoins (grossesse, hémolyse chronique) sans pour autant traduire une carence.
 2. Folates érythrocytaires. Valeur normale comprise entre 350 à 1 600 nmol/l.
- Baissent en cas de carence en acide folique.

HOMOCYSTÉINE PLASMATIQUE

L'homocystéine est métabolisée en méthionine par une réaction dépendant de l'acide tétrahydrofolique et de la vitamine B₁₂. Son taux sérique augmente de façon très sensible en cas de déficit en un ou l'autre de ces cofacteurs. L'augmentation de l'homocystéine plasmatique est considérée comme un facteur de risque de

thrombose, sur l'argument des manifestations thrombotiques de l'hyperhomocystéinémie congénitale (voir p. 975). D'autres arguments épidémiologiques (diminution de l'incidence des thromboses chez les sujets supplémentés en folates) demandent à être confirmés. Ces dosages sont réalisés par laboratoires spécialisés ; les conditions de préservation imposent de conserver les échantillons de sang dans la glace.

Interprétation

1. Valeur normale : $< 11 \mu\text{mol/l}$.
2. Augmente en cas de carence intracellulaire vitaminique B_{12} ou folique.

HAPTOGLOBINÉMIE

Dosage dans le sérum de l'haptoglobine (trois types principaux : Hp 1-1, 2-2 et 2-1) par différentes méthodes, la plus précise étant l'immunonéphélométrie. L'haptoglobine (PM : 440 000 Da) fixe l'hémoglobine présente dans le plasma et empêche son élimination rénale. Le dosage exprime l'haptoglobine libre (n'ayant pas fixé d'hémoglobine).

Interprétation

1. Valeur normale : 1 à 2 g/l.
2. Augmente en cas de réaction inflammatoire.
3. Diminue (fraction libre) en cas d'hémolyse intravasculaire, et dans l'anaptoglobinémie, anomalie héréditaire sans conséquence clinique observée notamment chez les Noirs.

ÉRYTHROPOÏÉTINE

Les dosages immunoenzymatiques ont supplanté la mesure de l'activité biologique, qui reste néanmoins la mesure de référence (1 unité EPO correspond à l'effet produit in vivo par 5 mmol de cobalt).

Interprétation

1. Valeur normale : 5-25 mU/ml.
2. Augmente en cas d'hypoxémie quelle qu'en soit la cause, dans les anémies non liées à une insuffisance rénale, selon une relation linéaire avec l'abaissement de l'hématocrite (100 mU/ml à 30 %, 1 000 mU/ml à 20 %). Cette linéarité est en défaut dans les anémies liées aux maladies inflammatoires ou malignes.
3. L'anémie de l'insuffisance rénale est liée à l'incapacité de synthétiser l'érythropoïétine en quantité suffisante : des taux généralement inférieurs à 50 mU/ml sont la règle.
4. Au cours des polyglobulies secondaires, l'augmentation de l'érythropoïétinémie est habituelle, mais n'est pas toujours décelable en particulier dans certains cas de polyglobulies paranéoplasiques.
5. Dans la maladie de Vaquez, les taux sont bas.

DÉTERMINATION DES GROUPES SANGUINS

I. GROUPES ÉRYTHROCYTAIRES

Systèmes d'antigènes allotypiques situés à la surface des hématies et génétiquement contrôlés, dont les plus importants en pratique sont les systèmes ABO et Rhésus. La détermination des groupes est fondée sur la reconnaissance des antigènes par des sérums-tests contenant les anticorps correspondants ; de plus, pour

le système ABO, la présence dans le sérum d'anticorps « naturels » vis-à-vis du ou des antigènes absents des hématies permet une contre-épreuve utilisant le sérum du sujet et des hématies tests.

Système ABO

Le groupage doit nécessairement coupler l'épreuve globulaire avec sérums-tests (méthode de Beth Vincent) et l'épreuve sérique avec hématies-tests (méthode de Simonin) (voir tableau 227). Pour être valide, la détermination doit être effectuée pour chaque sujet deux fois et sur deux prélèvements différents.

Tableau 227. — Système ABO. Groupage par les méthodes de Beth-Vincent et Simonin.

MÉTHODE DE BETH-VINCENT				MÉTHODE DE SIMONIN			
	SÉRUM-TEST				HÉMATIES-TEST		
Hématies	anti-A	anti-B	anti A+B	Sérum	A	B	0
A	+	—	+	A	—	+	—
B	—	+	+	B	+	—	—
AB	+	+	+	AB	—	—	—
O	—	—	—	O	+	+	—

Représentation schématique des épreuves de détermination du groupe ABO, effectuées sur plaque d'opaline ou en tubes (la présence ou l'absence d'agglutination sont indiquées par les signes + ou —).

Système Rhésus

1. La détermination du groupe Rhésus standard, correspondant à la présence (Rhésus positif) ou à l'absence (Rhésus négatif) de l'antigène D, est indispensable à tout groupage, en raison du haut pouvoir immunisant de cet antigène, notamment en cas de grossesse ou de transfusion incompatible (apparition d'anticorps immuns ou agglutinines irrégulières anti-D).

2. La mise en évidence des autres antigènes du système Rhésus (C, c, E, e), c'est-à-dire du phénotype Rhésus, facultative en pratique habituelle, est nécessaire lorsque l'on souhaite respecter au maximum la compatibilité (polytransfusions) pour prévenir une immunisation par ces antigènes. La technique du groupage Rhésus est fondée sur la recherche d'une agglutination par mise en présence des hématies du sujet et de sérums-tests (anti-D, anti-C...) ; la réaction doit être effectuée en milieu albumineux, sur plaque à 40 °C ou en tube à 37 °C. Différents artifices (utilisation d'enzymes protéolytiques) augmentent la sensibilité et permettent notamment d'identifier les sujets D faibles dont il serait dangereux de transfuser le sang à des sujets Rhésus négatif (risque d'immunisation anti-D).

Autres systèmes érythrocytaires

1. De nombreux autres systèmes antigéniques érythrocytaires ont été décrits ; ils sont d'inégale importance pratique et l'on peut schématiquement distinguer :

a) les systèmes Lewis et P, qui peuvent comporter des anticorps naturels irréguliers susceptibles d'entraîner des accidents d'incompatibilité transfusionnelle ;

b) les systèmes Kell, Duffy et Kidd, qui comportent souvent des anticorps immuns, également susceptibles d'entraîner des accidents d'incompatibilité, surtout transfusionnels ;

c) les autres systèmes (MNSs, Lutheran...), faiblement immunisants, donc de moindre intérêt pratique.

2. Comme pour les antigènes Rhésus autres que D (voir ci-dessus), la détermination des antigènes de ces systèmes est surtout utile si l'on prévoit des polytransfusions ou si l'on transfuse une jeune fille ou une jeune femme (prévention d'une éventuelle incompatibilité fœto-maternelle ultérieure).

II. GROUPES LEUCOCYTAIRES ET PLAQUETTAIRES

Certains systèmes d'antigènes situés à la surface des leucocytes et des plaquettes ne sont pas spécifiques de ces lignées ; il en est ainsi des antigènes du système ABO et du système HLA (voir p. 1587).

D'autres systèmes sont spécifiques de ces lignées : systèmes NA, NB, NC, ND, NE pour les polynucléaires ; systèmes HPA1-5 pour les plaquettes. Ils peuvent expliquer certaines neutropénies ou thrombopénies immunes.

TEST DE COOMBS DIRECT

Consiste à mettre les hématies étudiées en présence d'un sérum anti-globuline, qui entraîne une agglutination lorsque sont fixés à leur surface des anticorps incomplets (n'entraînant pas d'agglutination spontanée). Une analyse plus précise permet de préciser le type de l'anticorps et sa spécificité (souvent anti-Rh pour les IgG et anti-I pour les IgM).

Résultats

Le test est positif chaque fois que les hématies sont porteuses d'anticorps fixés à leur membrane :

1. Anémies hémolytiques auto-immunes (voir p. 700) et anémies hémolytiques immuno-allergiques (voir p. 701).

2. Nouveau-nés atteints d'incompatibilité sanguine fœto-maternelle (voir p. 1398).

3. Transfusions incompatibles.

AGGLUTININES IRRÉGULIÈRES

Leur présence traduit un phénomène d'allo-immunisation à la suite d'une stimulation préalable (transfusion, grossesse). La recherche est basée sur la mise en suspension d'hématies de spécificité antigéniques connues (panel) dans le sérum du patient à tester (receveur de sang, femme enceinte...). L'existence d'une agglutinine irrégulière se révèle par l'agglutination des hématies test. On peut sensibiliser la technique par un traitement des hématies test par la papaine.

Indications

1. Légèrement obligatoire avant toute transfusion (moins de 3 jours), et au 3^e mois de toute grossesse.

2. Surveillance régulière du taux en cas d'incompatibilité fœto-maternelle.

Tsunami

Examens de laboratoire en parasitologie et mycologie

par M. Danis et A. Datry

EXAMEN DES MATIÈRES FÉCALES

Il doit se faire sur des selles fraîches et, dans les cas de diarrhée ou de dysenterie moins de 3 heures après l'émission, afin d'empêcher la dessiccation et le refroidissement. On pratiquera un ou plusieurs examens directs de matière fécale, diluée dans une goutte de soluté physiologique. La recherche des kystes d'amibe est facilitée par l'utilisation d'une petite quantité d'iode (comme colorant).

La méthode de Kato est une microconcentration de selles sur lame, excellente pour la recherche des œufs d'helminthes, des oocystes et sporocystes de coccidies, mais inopérante pour les formes végétatives et les kystes de protozoaires et les larves d'helminthes.

Les techniques de concentration sont utiles lors de faibles infestations parasitaires, le principe en étant toujours d'éliminer les débris alimentaires ce qui permet d'étudier, en un seul examen microscopique, un volume important de matière fécale.

Pour le diagnostic coprologique de l'anguillulose, la méthode d'extraction de Baermann est recommandée : les selles sont mises au contact de l'eau tiède, et les larves d'anguillules, en raison de leur hygrothermotropisme, se concentrent dans l'eau où on les détecte d'autant plus aisément qu'elles sont mobiles.

Le Scotch-test de Graham (syn : test à la cellophane adhésive, méthode de Graham) est utilisé pour la mise en évidence des œufs d'oxyure, des embryophores de *tænia* : on récolte, à l'aide d'un morceau de cellophane adhésive, appliquée sur la marge anale, les éléments parasitaires qui s'y trouvent ; la cellophane est ensuite collée sur une lame de verre porte-objet et examinée au microscope.

La numération des œufs d'helminthe, par gramme de matière fécale, suivant diverses méthodes (y compris la méthode de Kato), permet d'apprécier la charge parasitaire et l'efficacité d'un traitement antihelminthique.

Principaux parasites pathogènes

1. Parasites cosmopolites : ascaris, trichocéphale, oxyure, giardia, amibes non pathogènes, grande douve du foie, *tænia* du bœuf, *tænia* du porc. Chez le sujet immunodéprimé : cryptosporidies et microsporidies.

2. Parasites surtout tropicaux : amibe dysentérique (*Entamoeba histolytica*), anguillule, ankylostome et necator, douves de Chine, *Hymenolepis nana* (*tænia*), douves intestinales, coccidies (*Isospora*, *Cyclospora*).

3. Parasites uniquement tropicaux : *Schistosoma mansoni* (bilharziose intestinale), *Schistosoma japonicum* (bilharziose artérioveineuse d'Asie), *Schistosoma intercalatum* (bilharziose rectale d'Afrique noire).

RECHERCHE DE PARASITES DANS LES URINES

Schistosoma haematobium (agent de la bilharziose uro-génitale) est, en pratique, le seul parasite à rechercher dans le culot urinaire ou dans les caillots de sang, lors d'hématuries. Rarement *Trichomonas*.

RECHERCHE DES PARASITES SANGUINS

Principaux parasites sanguins : *Plasmodium falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. knowlesi*, rarement *Babesia* dans les hématies, *Leishmania infantum* ou *L. donovani* (kala-azar) dans les cellules macrophages, trypanosomes de la maladie du sommeil, extracellulaires, *Trypanosoma cruzi* de la maladie de Chagas sud-américaine, extracellulaire, microfilaires de *Loa loa*, *Wuchereria bancrofti*.

Techniques

1. Pour les parasites mobiles, extracellulaires comme les microfilaires sanguicoles et les trypanosomes, l'examen direct à frais d'une goutte de sang entre lame et lamelle est recommandable, mais doit toujours être complété par une étude du parasite après coloration.

2. Le frottis de sang est pratiqué comme pour la numération leucocytaire en hématologie et sera coloré par le May-Grunwald-Giemsa ou par des colorants rapides particulièrement indiqués dans la recherche des hématozoaires du paludisme. Ceux-ci apparaissent, à l'intérieur des hématies, sous la forme de trophozoïtes (annulaire), de schizontes (cellule amœboïde plurinucléée), de corps en rosace et de gamétocytes. Le noyau du parasite est coloré en rouge et le cytoplasme, coloré en bleu, peut contenir des granulations brunâtres et du pigment palustre noir.

Le frottis permet aussi de retrouver (surtout dans les franges terminales et sur les bords) des microfilaires, soit pathogènes comme *Loa loa*, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, soit non pathogènes comme *Mansonella perstans*, *Mansonella ozzardi*.

3. La goutte épaisse est une microconcentration sanguine sur lame et est utile dans les faibles infestations (obligatoire pour la recherche des hématozoaires du paludisme).

4. La leucoconcentration permet de concentrer les microfilaires sanguicoles lors de pauci-infestation ; elle consiste à lyser les hématies et à isoler, avec les leucocytes, les parasites.

BIOPSIE CUTANÉE EXSANGUE

Elle est utilisée pour la recherche des microfilaires dermiques d'*Onchocerca volvulus*.

Technique

Prélever superficiellement, avec des ciseaux courbes ou une pince à sclérotomie, des copeaux cutanés au niveau des crêtes iliaques, des épaules et des genoux ; les placer dans un verre de montre contenant quelques ml de sérum physiologique, examiner à la loupe binoculaire. Après 30 minutes, on peut observer dans l'eau les microfilaires d'*O. volvulus*.

AUTRES TECHNIQUES DE RECHERCHE DE PARASITES

Biopsie de muqueuse rectale

Utilisée pour le diagnostic des bilharzioses intestinales et urinaires. Elle consiste à prélever, sous rectoscopie, un petit fragment de muqueuse rectale soit sur le bord libre d'une valvule de Houston, soit

sur une lésion. Après écrasement entre deux lames, le prélèvement est examiné au microscope.

Tubage duodénal

Utile dans la recherche des *Giardia* et des œufs de grande douve du foie (plus souvent positif que l'examen des selles).

Prélèvement des culs-de-sac vaginaux ou de l'urètre

Utile pour la recherche de *Trichomonas vaginalis*, flagellé des voies génitales : l'examen immédiat, à frais, permet de repérer facilement ce petit parasite mobile.

Prélèvements d'organes spécifiques

Trypanosome de la maladie du sommeil : suc ganglionnaire d'une adénopathie cervicale ou liquide céphalo-rachidien Leishmanies responsables du kala-azar : surtout dans les cellules macrophages de la moelle osseuse.

Prélèvements sur une lésion cutanée

Nécessaire pour affirmer un diagnostic de leishmaniose cutanée : suc dermique par scarification à la périphérie de la lésion, frottis coloré au Giemsa et mise en culture.

IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

Précédant, complétant ou même remplaçant les recherches directes de parasites, les tests immunologiques sont indispensables dans le diagnostic parasitologique, au stade d'invasion (distomatose hépatique, bilharzioses), dans les localisations viscérales (amibiase hépatique), lors d'impasse parasitaire (kyste hydatique, toxoplasmose, syndrome de larva migrans viscérale) ou pour suivre l'évolution des anticorps après traitement. Chaque technique comportant ses lacunes, il importe de conjuguer différentes méthodes en tenant compte, pour leur choix, de leurs spécificité, sensibilité et rapidité d'exécution, et d'exiger du biologiste une conclusion éclairant les résultats.

I. MÉTHODES

1. Immunité humorale

a) Anticorps précipitants. Les techniques de mise en évidence (double diffusion en gélose, analyse immunoélectrophorétique, électro-synérèse) sont qualitatives, spécifiques, mais plus ou moins sensibles.

b) Les tests immunoenzymatiques (ELISA), l'immunofluorescence indirecte, l'agglutination de particules de latex, l'hémagglutination sont quantitatifs, sensibles, rapidement réalisables, mais plus ou moins spécifiques suivant le cas.

c) Les techniques d'immunoempreinte (Western Blot) détectent après séparation de l'antigène sur nitrocellulose, selon le poids moléculaire de ses constituants, et contact avec le sérum du malade des bandes de précipitation spécifiques d'un parasite et parfois indicateur de son évolutivité. Ces tests sont sensibles et très spécifiques. Ils sont utilisés en complément ou en confirmation des autres techniques dans certains cas pour la toxoplasmose, les leishmanioses, les échinococcoses, la cysticercose, la toxocarose, etc.

2. *Immunité cellulaire*

L'exploration de l'immunité cellulaire *in vitro* reste toujours expérimentale.

3. *Antigènes circulants*

La production d'anticorps polyclonaux, puis monoclonaux spécifiques a permis de développer des techniques utiles au diagnostic lorsque les parasites ou champignons sont trop rares et l'hôte incapable de produire des anticorps décelables. Des méthodes d'agglutination de particules de latex sensibilisées ou ELISA sont utilisées dans les mycoses. Des tests rapides d'immunochromatographie sur bandelette de nitrocellulose sont proposés dans le paludisme, avec une excellente spécificité et une sensibilité acceptable pour la détection de l'antigène HRP2 de *P. falciparum*, mais moins d'efficacité pour les antigènes des autres espèces.

4. *Prélèvement*

Dix à 15 ml de sang sur tube sec stérile, sans aucun anticoagulant, ou, pour l'envoi postal, 5 à 10 ml de sérum, en ampoule scellée ou en tube vissé, accompagnés de renseignements cliniques et anamnestiques concernant le patient.

II. RÉSULTATS

Toxoplasmose

1. Le test de Sabin et Feldman (Dye-test ou test de lyse) et l'immunofluorescence indirecte sont d'égale valeur.

2. La recherche d'IgM et IgA spécifiques par immunofluorescence (test de Remington), ou par les tests ISAGA ou ELISA, est nécessaire pour affirmer le caractère récent de l'infection.

3. La technique d'agglutination à haute sensibilité est une technique de valeur pour la recherche des IgG. Les résultats, pour être comparables, doivent être exprimés en unités internationales par ml. Un titre élevé d'emblée (> 400 UI/ml) ou une variation nette sur deux examens à 3 semaines d'intervalle est en faveur d'une évolutivité.

Amibiase

1. L'association de deux ou trois techniques parmi lesquelles il faut retenir l'immunofluorescence, l'hémagglutination, le test au latex, l'électrosynérèse ou l'immunoélectrophorèse est justifiée. Les trois premières méthodes, rapidement réalisables, sont particulièrement adaptées aux cas urgents.

2. La sérologie est en général négative ou peu élevée lors d'une amibiase intestinale.

3. Une sérologie amibienne positive signe une atteinte profonde, surtout hépatique.

Paludisme

1. On utilise une technique d'immunofluorescence indirecte, d'ELISA et parfois une électrosynérèse sur des antigènes plasmodiaux homologues ou hétérologues.

2. La sérologie peut éventuellement compléter la recherche directe de l'hématozoaire sur frottis et goutte épaisse lors d'accès à faible

parasitémie et/ou décapités par un traitement précoce. Elle peut également servir à dépister les donneurs dangereux dans les centres de transfusion.

Leishmanioses

L'immunofluorescence indirecte est un complément précieux dans certains cas de leishmanioses viscérales si la recherche directe du parasite dans les cellules macrophages (moelle osseuse, ganglions) est laborieuse. Elle est en revanche le plus souvent négative dans les leishmanioses cutanées.

Trypanosomiasis

À côté de la recherche directe du trypanosome, souvent ardue, dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien et des recherches immunologiques non spécifiques (IgM), l'immunofluorescence indirecte spécifique contribue, devant un titre élevé, à affirmer le diagnostic.

Bilharzioses intestinales et urinaires

À la période initiale de l'affection ou au stade chronique, lorsque les examens de selles et d'urines répétés sont négatifs, l'étude immunologique est utile. On pratique, isolées ou groupées, les réactions d'immunofluorescence indirecte, d'hémagglutination, d'immunoélectrophorèse. Il s'agit d'une sérologie de groupe ne permettant pas de préciser le type de bilharziose en cause. Les résultats doivent être interprétés en fonction des antécédents et de la symptomatologie.

Distomatose hépatique

Précieuse à la phase d'invasion de la maladie lorsque la recherche des œufs dans les selles est négative, et que le traitement est efficace, la sérologie distomienne fait appel à l'hémagglutination, l'électrosynérèse et à l'analyse immunoélectrophorétique (arc 2 spécifique).

Filarioses

Lorsque les microfilaires ou les formes adultes n'ont pu être mis en évidence, la sérologie par immunofluorescence et une immunoélectrophorèse, permettent dans un bon nombre de cas de contribuer au diagnostic.

Trichinose

La recherche d'anticorps spécifiques par immunofluorescence est souvent préférée aux investigations directes qui impliquent une biopsie musculaire.

Larva migrans viscérale

La mise en évidence directe du parasite responsable étant impossible, aléatoire ou traumatisante (biopsie hépatique), la sérologie est précieuse. Les techniques (immunofluorescence, électrosynérèse, immunoélectrophorèse) et les antigènes (*Ascaris suum*, *Toxocara canis*) utilisés n'explorent en fait qu'incomplètement ces impasses parasitaires.

Hydatidoses

Le diagnostic spécifique pré-opératoire repose sur la seule sérologie. L'immunoélectrophorèse (ou l'électrosynérèse) révèle dans 90 % des cas de localisation hépatique des anticorps (arc 5 spécifique). Une

deuxième technique, quantitative (hémagglutination, immunofluorescence, ELISA), doit être couplée à la première pour apprécier l'évolution après intervention.

Autres parasitoses

Les investigations immunologiques sont actuellement inopérantes parce que l'examen direct est toujours plus rentable, ou parce que la valeur des résultats immunologiques est encore aléatoire dans les affections suivantes :

- a) l'ascaridiase, en dehors peut-être de la période d'invasion ;
- b) l'oxyurose, l'anguillulose, l'ankylostomiase et les téniasmes ne sont pas décelables par les méthodes de diagnostic immunologique. Il en est de même pour la pneumocystose, la cryptosporidiose et la giardiose.

GÉNODIAGNOSTIC PARASITAIRE

Des techniques d'amplification génique (PCR, RT-PCR) ont été développées pour le diagnostic de la toxoplasmose congénitale (diagnostic anténatal) et disséminée chez l'immunodéprimé. Elles sont d'une aide précieuse dans le premier cas, moins intéressantes au cours du SIDA.

D'autres applications de la biologie moléculaire aux parasitoses ou mycoses sont utilisées dans des laboratoires spécialisés, dans des indications précises dans le paludisme, l'amibiase, la maladie de Chagas, les microsporidioses, les pneumocystoses, les leishmanioses, les candidoses ou l'aspergillose (diagnostic et génotypage des souches).

DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE DES MYCOSES

Le diagnostic des mycoses ne peut être basé sur la clinique et doit impérativement comporter un prélèvement portant sur des lésions suspectes superficielles (cutanées, muqueuses, phanères), ou profondes par biopsies, études du liquide céphalo-rachidien ou du produit de lavage bronchiolo-alvéolaire.

1. Un examen direct microscopique s'il met en évidence des levures ou filaments permet d'instaurer rapidement un traitement antifongique. Le résultat d'un ensemencement sur milieu de Sabouraud précisera le genre de l'agent fongique responsable et peut guider une adaptation du traitement.

2. Le diagnostic d'espèce est réalisé par des tests classiques pour les levures (test de filamentation, chromogènes, agglutination avec monoclonaux spécifiques, galerie API 32), par l'examen morphologique pour les filamenteux.

3. En cas de septicémie, des hémocultures doivent être réalisées sur milieu Mycosis spécifique adapté à des automates spéciaux pour la mycologie.

4. Actuellement, le diagnostic direct s'est enrichi de méthodes plus performantes pour un diagnostic d'espèce rapide en 1 à 2 heures des éléments fongiques recueillis sur Sabouraud : PCR, protéomique.

5. Lorsque l'examen direct n'est pas possible ou inopérant, le diagnostic mycologique peut être indirect par des techniques immunologiques.

a) Les diagnostics d'aspergillose, de candidose et de l'histoplasme peuvent bénéficier des techniques immunologiques par des tests de précipitation (double diffusion, immunoelectrophorèse ou électrosynérèse) mettant en évidence des arcs que l'on peut parfois caractériser par des activités enzymatiques spécifiques. D'autres méthodes peuvent être également utilisées (agglutination, hémagglutination, immunofluorescence).

b) La recherche d'antigènes circulants (test au latex, ELISA) est une aide précieuse pour le diagnostic et la surveillance en cas de cryptococcose et d'aspergillose invasive alors qu'elle est encore à l'étude pour les candidoses.

Explorations cardiocirculatoires

par Ph. Beaufls

ÉLECTROCARDIOGRAMME

I. PRINCIPE

La contraction myocardique est précédée par des phénomènes électriques : les mouvements ioniques transmembranaires de sodium, de potassium et de calcium modifient la valeur du potentiel de membrane et créent un potentiel d'action. Il en résulte une différence de potentiel, ou dipôle, entre les cellules qui sont activées et celles qui ne le sont pas. Il existe un dipôle correspondant à la dépolarisation cellulaire et un autre correspondant à sa repolarisation. La somme des dipôles créés par l'activation simultanée de plusieurs cellules myocardiques génère un vecteur caractérisé par son point de départ au centre du cœur, sa direction dans l'espace et son amplitude. La succession des vecteurs correspondant à la dépolarisation, puis à la repolarisation des cellules myocardiques des différentes parties du cœur détermine des courbes ou boucles vectorielles. La projection de ces boucles vectorielles sur différents axes prédéfinis dans le plan frontal et horizontal, ou dérivations, est enregistrée par un galvanomètre et constitue l'électrocardiogramme.

La morphologie d'un complexe électrocardiographique est représentée par la figure 1. Ces complexes sont enregistrés sur un papier millimétrique dont le déroulement à 25 mm/seconde est réglé de telle sorte que 1 carreau (1 millimètre) correspond à 0,04 s. L'amplitude est réglée de telle façon que 1 mV donne une déflexion de 1 cm.

Dérivations standard et unipolaires

Les dérivations standards explorent le plan frontal, les dérivations précordiales le plan horizontal.

1. *Dérivations bipolaires des membres* (D_1 , D_2 , D_3). Le cœur étant au centre du triangle constitué par les deux bras et la jambe gauche (dit triangle d'Einthoven), ces dérivations enregistrent les projections des vecteurs résultant de l'activité électrique du cœur sur les 3 côtés du triangle : D_1 (entre bras droit et bras gauche) est orienté à 0° ; D_2 (entre bras droit et jambe gauche) est orienté à $+60^\circ$; D_3 (entre bras gauche et jambe gauche) est orienté à $+120^\circ$.

2. *Dérivations unipolaires des membres* (VR, VL, VF). Elles enregistrent les projections des vecteurs résultant de l'activité électrique du cœur sur trois axes passant par la borne centrale du galvanomètre et dirigés vers les trois membres explorés : VR (ou aVR), unipolaire du bras droit, est orienté à -150° ; VL (ou aVL) unipolaire du bras gauche est orienté à -30° ; VF (ou aVF) unipolaire de la jambe gauche est orienté à $+90^\circ$.

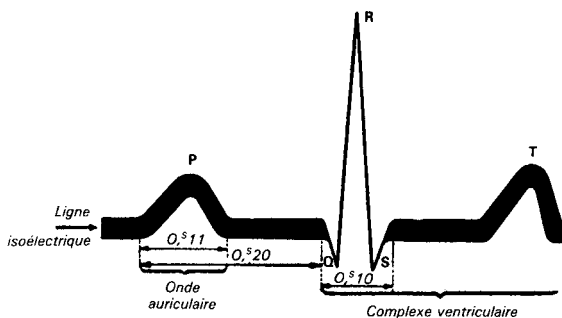


Figure 1. — Complexes P, QRS, et T de l'électrocardiogramme normal.

	Nomenclature	Durée
P	= Onde auriculaire	0,08 à 0,11 seconde
PR	= Temps de conduction auriculo-ventriculaire	0,12 à 0,18 seconde
Q.R.S.	= Onde ventriculaire rapide ou de dépolarisation	0,06 à 0,10 seconde
Q	= Première onde négative non précédée d'une onde positive	
R	= Première onde positive	
S	= Première onde négative suivant une onde positive	
ST-T	= Onde ventriculaire lente ou de repolarisation	

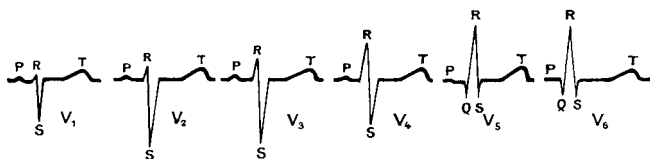


Figure 2. — Aspect schématique des six dérivations précordiales unipolaires (cœur normal en position normale).

Dérivations précordiales

1. Elles enregistrent les projections des vecteurs résultant de l'activité électrique du cœur dans un plan horizontal, au moyen d'une électrode placée sur le thorax, l'électrode indifférente court-circuitant les trois électrodes périphériques (figure 2) : V₁ est placée dans le 4^e espace intercostal droit, près du sternum ; V₂ est placée symétriquement dans le 4^e espace gauche ; V₄ est placée à la pointe, dans le 5^e espace gauche ; V₃ entre V₂ et V₄ ; V₅ et V₆ sur une horizontale tracée à partir de V₄, V₅

sur la ligne axillaire antérieure, V_6 sur la ligne axillaire moyenne, et au-delà sur la même ligne V_7 V_8 V_9 .

2. Il n'y a pas de correspondance anatomoélectrique stricte. Toutefois, V_1 et V_2 sont placées en regard du ventricule droit et du septum ; V_3 en regard de la région antéro-septale ; V_4 en regard de la pointe du cœur ; V_5 et V_6 en regard de la paroi latérale du ventricule gauche.

3. Modifications transitionnelles de V_1 à V_6 :

a) l'onde R augmente progressivement de V_1 à V_5 V_6 ;

b) l'onde T, négative en V_1 , est positive de V_2 à V_6 chez l'adulte normal. Chez l'enfant, l'onde T peut être négative de V_1 à V_4 , voire jusqu'en V_6 .

II. AXE ÉLECTRIQUE DU CŒUR

L'axe habituellement calculé est l'axe de QRS dans le plan frontal (figure 3). Le calcul de l'axe de T et de P répond aux mêmes principes. On peut retrouver le vecteur résultant de l'activité électrique du cœur à partir des valeurs de QRS dans les dérivations standard, bi- ou unipolaires.

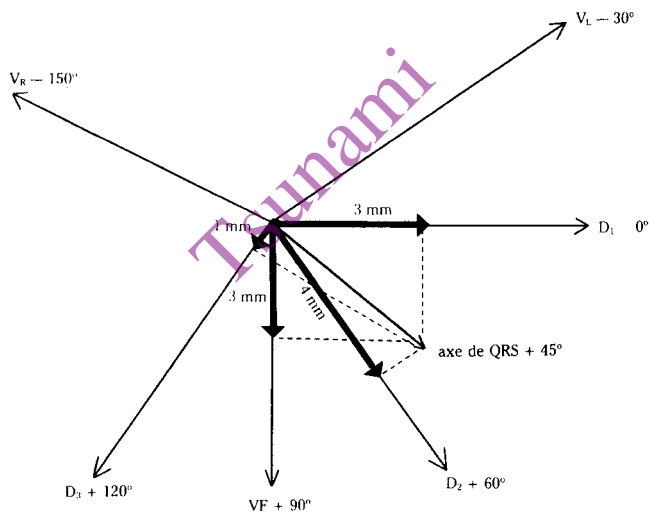


Figure 3. — Détermination de l'axe électrique du cœur.

Pour chaque dérivation (D_1 , D_2 ...), la projection vectorielle de l'activité électrique du cœur s'obtient en additionnant le nombre de millimètres de l'onde R (positive) et des ondes Q et S (négatives). Dans l'exemple de la figure 3, la somme des déflexions positives et négatives de QRS est de + 3 mm en D_1 , + 4 mm en D_2 , + 3 mm en VF, + 1 mm en D_3 . En élevant les perpendiculaires à partir de l'extrémité de ces vecteurs, on obtient un point d'intersection qui détermine avec la borne centrale une direction dont l'inclinaison sur l'horizontale est l'axe de QRS. Plus simplement, l'axe de QRS est parallèle à la dérivation sur laquelle son amplitude (positivité moins négativité) est la plus grande ; il est perpendiculaire à la dérivation sur laquelle son amplitude est nulle ou proche de zéro.

Interprétation

1. Normalement, l'axe électrique du cœur est compris entre 0° et $+90^\circ$ (projections vectorielles positives en D_1 , D_2 et VF).

2. Les déviations gauches (axe compris entre 0° et -90°) et droites (axe compris entre $+90^\circ$ et $+180^\circ$) peuvent traduire :

a) des modifications de la position du cœur (plus ou moins horizontal ou vertical selon le morphotype) ;

b) des modifications d'épaisseur ou de volume du muscle cardiaque, en particulier par hypertrophie ou dilatation des ventricules ;

c) des troubles de conduction, en particulier des hémiblocs de la branche gauche du faisceau de His (déviation gauche, entre -30° et -90° , en cas de bloc antéro-supérieur gauche, déviation droite, au delà de $+120^\circ$, en cas de bloc postéro-inférieur gauche).

3. L'axe de T, normalement concordant avec celui de QRS, est compris entre $+10^\circ$ et $+70^\circ$: l'onde T est positive en D_1 , D_2 et VF et de V_2 à V_6 .

III. INTERVALLE QT

Il est compris entre le début de l'onde Q et la fin de l'onde T. Il est fonction du rythme cardiaque : 310 ms à 100 battements/min, 400 ms à 60 battements/min.

Interprétation

1. L'hypokaliémie se traduit par un allongement de QT ou QU (grande onde U prolongeant l'onde T).

2. L'hyperkaliémie se traduit par des ondes T amples et pointues.

3. La digitalisation se traduit par un sous-décalage de ST curviligne et concave en haut avec raccourcissement de QT : cette cupule est un signe d'imprégnation et non d'intoxication.

4. La quinidine, l'amiodarone, le sotalol allongent l'espace QT.

5. L'allongement de QT au-dessus de la normale expose aux torsades de pointes.

ÉLECTROCARDIOGRAMME D'EFFORT

Recueil, au cours d'un effort quantifié selon un protocole standardisé des signes fonctionnels, de la pression artérielle et l'électrocardiogramme. Les valeurs prédictives de la maladie coronaire, positive et négative, dépendent de l'âge, du sexe et des facteurs de risque chez le sujet testé.

Indications

Maladie coronaire, à titre diagnostique et surtout pronostique, pour suivre l'évolution de la maladie et pour évaluer les thérapeutiques médicales ou chirurgicales. Sa pratique se développe dans l'hypertension artérielle et l'exploration des arythmies.

Contre-indications

Elles doivent être scrupuleusement respectées : insuffisance coronaire instable, rétrécissement aortique serré et cardiomyopathie hypertrophique obstructive, insuffisance cardiaque décompensée, troubles du rythme ventriculaire non contrôlés, tension artérielle systolique supérieure à 200 mmHg.

Technique

L'épreuve d'effort doit être réalisée dans des conditions de sécurité optimale : personnel et cardiologue présents, défibrillateur et matériel de réanimation prêts à l'emploi. La bicyclette ergométrique est plus souvent employée en France que le tapis roulant. La puissance développée est augmentée progressivement à partir de 30 à 50 W, par paliers de 10 à 30 W prolongés pendant 1 à 3 minutes. La surveillance est permanente au cours de l'épreuve et pendant 10 minutes à son décours : les symptômes sont recueillis, l'électrocardiogramme enregistré en permanence, la tension artérielle mesurée à chaque palier. Les critères d'arrêt sont l'obtention d'un effort maximal (FMT = 220 battements/min - l'âge), l'épuisement ou des signes de mauvaise tolérance (une dyspnée majeure, la baisse de la tension artérielle, l'apparition de troubles du rythme ventriculaire), ou l'apparition d'un sous-décalage de ST de plus de 3 mm ou d'un sus-décalage de ST de plus de 2 mm.

Interprétation

1. Les critères diagnostiques d'une insuffisance coronaire sont :

- a) l'apparition d'un sous-décalage de ST, horizontal ou descendant, d'au moins 1 mm de ST pendant plus de 0,08 seconde après le point J ;
- b) l'apparition d'un sus-décalage de ST de plus d'1 mm.

Un sous-décalage précoce de ST pour un faible niveau de charge (< 60 W) et sa prolongation pendant la récupération, la baisse de la tension artérielle et l'apparition d'une dyspnée majeure ou d'une arythmie ventriculaire font suspecter une insuffisance coronaire sévère. Le sous-décalage de ST est habituellement visible en V5 (ou CM5) ; il est sans valeur localisatrice.

2. La survenue d'une douleur angineuse sans modification électrique n'est pas un critère de positivité. En cas d'absence de modification électrique, l'épreuve ne peut être déclarée négative que si la fréquence cardiaque a atteint la FMT.

3. L'épreuve d'effort a une sensibilité de 70 % et une spécificité de 80 % qui peuvent être augmentées en couplant l'épreuve d'effort à une scintigraphie myocardique au thallium 201.

ENREGISTREMENT ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUE DE LONGUE DURÉE

Syn : Holter. Enregistrement électrocardiographique continu, sur au moins deux dérivations, dans les conditions de la vie courante, sur une durée de 24 à 48 heures. Certains enregistreurs peuvent être déclenchés par le patient en cas de symptôme et permettent d'identifier des événements rythmiques de survenue espacée.

Intérêt

1. Établit une relation entre les anomalies électrocardiographiques et les symptômes ressentis par le patient.

2. Facilite le diagnostic des troubles du rythme et de la conduction en précisant leur mode de déclenchement ainsi que leur réponse aux traitements.

3. Évalue le risque de mort subite rythmique notamment dans la maladie coronaire et l'insuffisance cardiaque sévère.

Technique

1. À partir d'électrodes thoraciques, le signal électrocardiographique est recueilli sur un enregistreur numérique et lu sur un analyseur à grande vitesse. Les événements rythmiques détectés grâce à un logiciel identifiant les troubles du rythme et de la conduction doivent être validés par une analyse visuelle effectuée par un cardiologue entraîné.

2. Les variations instantanées de la fréquence cardiaque, de l'amplitude et de la morphologie de l'onde T, de la durée de l'intervalle QT sont des indices de la sévérité de l'insuffisance cardiaque et du risque rythmique dont la valeur pronostique est en cours d'évaluation.

EXPLORATION ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE

Enregistrement endocavitaire de l'activité électrique du cœur. L'exploration peut être complétée par une stimulation programmée, selon un protocole standardisé, et par des tests pharmacologiques. Malgré la rareté de ses complications, c'est un examen invasif qui justifie l'obligation légale d'une information du patient et l'apposition de sa signature sur un formulaire de consentement éclairé.

Technique et indications

Cet examen est réservé à des services spécialisés en rythmologie. L'enregistrement est fait par une sonde intracardiaque introduite par voie percutanée et, parfois, trans-septale ou par l'intermédiaire du sinus coronaire.

1. Détection d'un bloc auriculo-ventriculaire paroxystique, de son siège, évaluation du risque évolutif : mesure du temps de conduction atrio-hissien (AH = 80 à 140 ms) et infra-hissien (HV = 35 à 55 ms), de leur allongement à l'occasion d'un test à l'ajmaline en l'absence de contre-indications, de la période réfractaire des voies de conduction normales au cours d'une stimulation auriculaire rapide et l'enregistrement de l'activité hisienne.

2. Tachycardies : l'enregistrement endocavitaire avec une ou plusieurs électrodes multipolaires permet l'identification et la cartographie de la tachycardie. La stimulation permet de déclencher la tachycardie et de préciser son mécanisme, foyer ou réentrée, par l'analyse de son mode de déclenchement et d'arrêt.

3. Exploration d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White : la mesure de la période réfractaire de la voie antérograde du faisceau de Kent permet d'évaluer le risque de mort subite.

4. Déclenchement d'une fibrillation ventriculaire par stimulation ventriculaire programmée pour évaluer le risque de mort subite dans les canalopathies héréditaires asymptomatiques ou traitées médicalement, et pour régler les défibrillateurs automatiques lors de leur implantation.

5. Exploration électrophysiologique : les renseignements qu'elle apporte sont aujourd'hui essentiels pour la décision et la réalisation de l'ablation par radiofréquence d'un nombre croissant de tachycardies.

ÉCHOCARDIOGRAPHIE DOPPLER

Technique ultrasonore utilisant une sonde à la fois émettrice et réceptrice. L'image échographique est due à la réflexion d'un faisceau d'ultrasons de fréquences très élevées (2 à 7 MHz) sur les interfaces entre des milieux d'impé-

dance acoustique différente (muscle/sang). Ses nombreuses modalités techniques et l'interprétation de ses résultats en fonction des données cliniques en font l'examen anatomique et fonctionnel indispensable dans la prise en charge de toute cardiopathie.

I. ÉCHOCARDIOGRAPHIE DOPPLER TRANSTHORACIQUE STANDARD

Syn : ETT. C'est l'examen de base. Il est réalisé chez un patient en décubitus latéral gauche, par voie parasternale gauche, apicale et sous costale. L'examen, couplé à l'électrocardiogramme, associe plusieurs modalités techniques réalisées successivement par une sonde multimodale.

1. L'échographie bidimensionnelle en temps réel visualise les structures cardiaques (parois des ventricules et des oreillettes, valves, aorte, péricarde) et leurs mouvements au cours du cycle cardiaque. La multiplication des voies d'examen et l'amélioration technique par l'imagerie dite d'harmonique apportent une bonne vision de l'ensemble des structures.

2. L'échographie en mode temps mouvement (TM) est obtenue par voie parasternale gauche avec un ciblage étroit du faisceau d'ultrasons. Elle permet une mesure précise des dimensions du ventricule gauche en systole et en diastole, de l'aorte ascendante et de l'oreillette.

3. Le mode Doppler renseigne sur la vitesse du flux sanguin au sein des cavités et ses modifications lors du cycle cardiaque. La différence de fréquence entre les ultrasons émis et réfléchis par les hématies en mouvement renseigne sur leur vitesse de déplacement. Au niveau d'un orifice valvulaire, celle-ci dépend des différences de pression de part et d'autre de l'orifice ainsi que de sa surface ; il est ainsi possible de quantifier une sténose orificielle, un volume régurgité et le niveau de pression d'un des deux côtés. Il s'agit d'une véritable étude hémodynamique non invasive. Le Doppler pulsé permet de cibler la mesure à une zone bien déterminée comme l'appareil mitral ; la mesure des hautes vitesses, en cas de sténose ou fuite valvulaire, requiert le Doppler continu. Le Doppler couleur, superposé à l'imagerie bidimensionnelle, code les vitesses en couleur pour visualiser les flux sanguins, leur importance et leur sens de déplacement. Le mode Doppler tissulaire permet de mesurer les vitesses de déplacement des parois.

4. Les améliorations techniques récentes sont :

a) *l'échocardiographie de contraste* : le faisceau ultrasonore provoque une « explosion » intracavitaire de microbulles injectées en IV, permettant de renforcer la qualité de l'image bidimensionnelle ;

b) *l'échographie tridimensionnelle* : la sonde permet une acquisition de l'image dans les trois plans et un logiciel reconstruit l'image en trois dimensions. La simplification de la technique permet une meilleure appréciation de la complexité anatomique de certaines anomalies.

5. Les limites sont essentiellement le manque d'échogénicité (patient emphysémateux et/ou obèse), la tachycardie rendant de nombreuses mesures peu fiables.

Indications

1. Insuffisance cardiaque : confirme le diagnostic et permet le suivi, en précisant la fraction d'éjection ventriculaire gauche, le niveau des pressions de remplissage et la pression artérielle pulmonaire.

2. Infarctus myocardique : précise son siège et son retentissement sur la fonction ventriculaire gauche ; décèle d'éventuelles complications.

3. Cardiomyopathies : précise le type (dilatée, hypertrophique, obstructive, restrictive) et le degré de sévérité.

4. Arythmies : quel que soit son type.

5. Cardiopathies congénitales (voir p. 489).

6. Valvulopathies : quantifie l'importance des fuites et des sténoses, en précise le mécanisme et le retentissement.

7. Maladies du péricarde : confirme et quantifie aisément la présence d'un épanchement, suggère l'existence d'une constriction.

8. Cœur pulmonaire et hypertension artérielle pulmonaire : mesure la pression artérielle pulmonaire systolique et diastolique, la dilatation et la dysfonction ventriculaire droite.

9. Exploration des 3 à 4 premiers centimètres de l'aorte ascendante.

II. ÉCHOCARDIOGRAPHIE TRANSŒSOPHAGIENNE

Syn : ETO. La sonde est introduite dans l'œsophage après une préparation soigneuse : patient à jeun, informé et consentant, anesthésie locale à la xylocaïne visqueuse et parfois anxiolyse médicamenteuse orale, voire intraveineuse, par benzodiazépines. L'émetteur/capteur placé à l'extrémité de la sonde est actionné par un petit moteur interne permettant de l'orienter dans les différents plans de l'espace. La situation œsophagienne permet d'obtenir des images très précises de l'oreillette gauche, du septum interatrial, de la valve mitrale et de l'aorte thoracique.

Indications

1. Recherche de thrombus dans l'oreillette gauche, avant réduction d'une arythmie complète avec fibrillation auriculaire insuffisamment anticoagulée.

2. Accident vasculaire cérébral : recherche de thrombus auriculaire, d'un anévrysme du septum interatrial, d'un foramen ovale perméable et d'une athérothrombose de l'aorte thoracique.

3. Communication interatriale, avant sa réparation.

4. Fuite mitrale.

III. ÉCHOCARDIOGRAPHIE DE STRESS

Évalue la fonction ventriculaire gauche, segmentaire ou globale, et certaines valvulopathies au cours d'un stress physique ou pharmacologique.

Techniques

Comme pour un test d'effort, cet examen se déroule chez des patients informés et consentants, dans une salle dédiée, avec matériel de réanimation et la présence continue d'une infirmière. L'électrocardiogramme et la pression artérielle sont monitorés et des enregistrements sont réalisés à chaque palier.

1. Échocardiographie sous dobutamine : la perfusion intraveineuse de dobutamine stimule la contractilité ventriculaire gauche et la fréquence cardiaque. Injectée à faible dose, la dobutamine peut améliorer la contractilité des zones viables (sidérées ou hibernantes) ; à fortes doses, elle peut la détériorer dans les zones ischémiques. L'échocardiographie bidimensionnelle quantifie ces anomalies.

2. Échocardiographie d'effort : elle est réalisée soit en temps réel au cours d'un effort gradué sur une table avec pédalier, soit immédiatement au décours d'un test d'effort conventionnel. Elle permet également d'identifier une viabilité et/ou une ischémie selon le niveau d'effort. Elle permet d'évaluer la sévérité du retentissement ventriculaire gauche d'une valvulopathie mitrale.

Indications

1. Maladie coronaire : dépistage ou évaluation afin de préciser des indications équivoques de coronarographie ; recherche d'une viabilité résiduelle dans une zone infarctique.

2. Valvulopathie mitrale : préciser la sévérité.

3. Dyspnée d'effort : rechercher de l'origine cardiaque ou respiratoire.

Contre-indications

Défaut d'échogénicité, angor instable, cardiopathies avec tachycardie ventriculaire récente non contrôlée, sténose aortique serrée, traitement bêtabloquant.

MESURE DE LA CONSOMMATION D'OXYGÈNE À L'EFFORT

Méthode permettant d'apprécier la performance globale du patient à l'effort. Elle évalue la sévérité et le pronostic de l'insuffisance cardiaque, ainsi que sa réponse aux traitements.

Technique

La consommation d'oxygène est mesurée par le recueil de l'air expiré au niveau de la bouche au moyen d'un masque relié à l'appareil de mesure. En France, l'effort est réalisé sur bicyclette. L'augmentation de charge est très progressive, jusqu'à la réalisation d'un effort maximal.

On enregistre la consommation maximale d'oxygène (VO_2 max) ou celle obtenue lorsque le patient s'arrête pour dyspnée ou fatigue (pic de VO_2) ainsi que le seuil anaérobie qui est le point où l'acide lactique plasmatique augmente de façon non linéaire.

Interprétation

1. Les valeurs normales de VO_2 max sont de 20 à 40 ml/kg/min, en fonction de l'âge, du sexe, de l'obésité et de l'entraînement du sujet.

2. Une valeur de la VO_2 inférieure à 14 ml/min/kg est un indicateur de pronostic sévère à 1 an et constitue un critère reconnu pour la décision de transplantation cardiaque.

MESURE AMBULATOIRE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

Syn : MAPA ; holter tensionnel. Enregistrement de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, par méthode non invasive, sur une période de 24 heures.

Technique

Le gonflement du brassard est programmé toutes les 10 à 30 minutes. Les données enregistrées sont traitées par des algorithmes propres à chaque constructeur et validées par rapport à la mesure simultanée selon la méthode auscultatoire.

Interprétation

Les valeurs mesurées par la MAPA sont inférieures de 5 mmHg à celles obtenues par la méthode auscultatoire. Le rapport indique les valeurs systoliques, diastoliques et moyennes de chaque mesure, les

valeurs moyennées diurnes, nocturnes et sur 24 heures, les valeurs extérieures aux limites supérieures et inférieures de normalité ainsi que leur nombre.

La MAPA permet d'éliminer le phénomène de la blouse blanche et de mesurer la pression artérielle dans les conditions usuelles de la vie courante. Elle renseigne sur ses variations nyctémérales, notamment entre le jour et la nuit, ainsi qu'à l'occasion de certaines activités comme l'effort. Elle guide le traitement anti-hypertenseur et permet de mesurer son efficacité de manière objective. Le niveau de la pression ambulatoire est corrélé avec l'importance de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

CATHÉTÉRISME CARDIAQUE

Permet la mesure des pressions et des gaz du sang par prélèvement d'échantillons sanguins, l'injection d'un produit de contraste pour opacifier les cavités cardiaques, l'aorte et le lit artériel pulmonaire (ventriculographie, aortographie et artériographie pulmonaire), l'injection d'un bolus de colorant ou de liquide réfrigéré pour la mesure du débit cardiaque. Explore les cavités droites et le lit artériel pulmonaire par voie veineuse, le ventricule gauche et l'aorte thoracique par voie aortique rétrograde, l'oreillette gauche et le ventricule gauche par voie transseptale. Il est aujourd'hui supplanté par l'échographie Doppler cardiaque.

Le cathétérisme au lit du malade, par sonde à ballonnet de Swan-Ganz, reste très utilisé en réanimation.

Résultats

1. Valeur normale de l'index cardiaque : 2,5 à 3,5 l/min/m².
2. Valeurs normales des pressions intracardiaques : voir tableau 228.

Tableau 228. — Valeurs normales des pressions intracardiaques (mmHg).

	SYSTOLIQUE	DIASTOLIQUE	MOYENNE
Oreillette droite			0-8
Ventricule droit	15-30	0-8	
Artère pulmonaire	15-30	3-12	9-16
Capillaire pulmonaire et oreillette gauche			1-10
Ventricule gauche	100-140	3-12	
Aorte	100-140	60-90	70-105

CORONAROGRAPHIE

Opacification sélective des gros troncs coronaires : objectif diagnostique et d'évaluation d'une part, interventionnel d'autre part. Si la coronarographie diagnostique peut être ambulatoire, elle nécessite le plus souvent une hospitalisation de plus de 24 heures, voire plus prolongée en cas d'angioplastie-stenting au cours de la même procédure ou en deux temps.

Le système d'acquisition, de traitement et de stockage des images est numérique et son réglage pour optimiser la qualité de l'image est totalement automatique. Des algorithmes sont proposés pour quantifier automatiquement le diamètre et la surface de la lumière artérielle ainsi que le degré des sténoses ; on leur préfère encore une évaluation semi-quantitative visuelle. L'irradiation du patient doit être limitée par le bon réglage du générateur et de la chaîne d'acqui-

sition des images, ainsi que par la limitation des temps de scopie, des incidences et de la durée des séquences de graphie ; elle dépend en grande partie de la morphologie et du poids du patient.

Technique

L'injection du produit de contraste est effectuée à partir d'un cathéter introduit, sous anesthésie locale, par voie artérielle fémorale, ou plus souvent radiale. La même technique est utilisée pour opacifier les pontages veineux et artériels. L'examen est parfois complété par une ventriculographie. Le volume de produit iodé opaque aux rayons X nécessaire pour une coronarographie standard est de 80 ± 20 ml.

Indications

Aujourd'hui très larges :

1. Évaluation préopératoire des valvulopathies.
2. Enquête étiologique des cardiomyopathies et de certaines arythmies ventriculaires graves.
3. Évaluation du siège, de la sévérité et de l'extension des lésions d'athéro-thrombose dans la maladie coronaire chronique et dans les syndromes coronaires aigus où elle est systématique : la démonstration d'une ischémie myocardique permet de choisir la meilleure technique de revascularisation, par angioplastie-stenting ou par pontage.
4. Infarctus du myocarde : indications de coronarographie systématique et urgente, en vue d'une angioplastie-stenting de la lésion athéro-thrombotique dans les cas suivants :
 - a) patients vus avant la 6^e heure ;
 - b) douleur persistante au-delà de la 6^e heure ou après thrombolyse ;
 - c) suspicion d'infarctus avec bloc de branche gauche ;
 - d) infarctus compliqué d'état de choc cardiogénique.

Incidents

1. Malgré l'amélioration des matériels (sondes et installation radiologique) et l'expérience croissante des coronarographistes, la coronarographie reste un examen invasif, responsable d'une morbi-mortalité relative aux complications parmi lesquelles :

- a) la néphrotoxicité possible liée au produit de contraste : large hydratation des diabétiques et contre-indication en cas de myélome à chaînes légères ;
- b) les complications locales au point de ponction ;
- c) les embolies cruoriques ou de cholestérol ;
- d) l'allergie à l'iode (préparation insuffisante).

2. Ces complications justifient l'obligation légale d'une information du patient et de l'apposition de sa signature sur un formulaire de consentement éclairé ; elles expliquent l'intérêt qui se manifeste légitimement pour le coro-scanner.

SCANNER MULTI-COUPÉ CARDIAQUE

Syn : coro-scanner. Procédé non invasif d'évaluation des coronaires.

Technique

Le coro-scanner exige une acquisition multicoupe, d'au moins 64 coupes, réalisée en apnée et synchronisée à l'électrocardiogramme.

L'examen exige l'injection d'une quantité importante de produit iodé (environ 100 ml, soit près de 2 fois la quantité nécessaire pour une coronarographie diagnostique) et réalise une irradiation nettement supérieure à celle d'une coronarographie diagnostique. Les images sont immédiatement reconstruites en trois dimensions, affichées sur écran, disponibles pour post-traitement et transmissibles électroniquement.

Indications

En cours de validation. Excellente valeur prédictive négative pour éliminer une maladie coronaire. En urgence, le scanner multicoupe d'un patient en état de choc permet d'explorer au cours du même examen les circulations pulmonaire et coronaire ainsi que l'aorte thoraco-abdominale.

IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE DU CŒUR

Technique d'imagerie anatomique et fonctionnelle du cœur n'utilisant ni radiation, ni traceur ionisant. Son développement en cardiologie est ralenti par une disponibilité limitée d'un nombre trop restreint d'appareils.

Technique

L'acquisition est réalisée au cours de brèves séquences d'apnée, avec synchronisation à l'électrocardiogramme. Les images sont immédiatement reconstruites en trois dimensions, affichées sur écran, disponibles pour post-traitement et transmissibles électroniquement. Le ciné-IRM permet la détermination des volumes, de la masse myocardique et de la fonction ventriculaire systolique. L'injection de produit de contraste (gadolinium) permet d'étudier la perfusion tissulaire lors du premier passage dynamique à l'état basal et après un stress pharmacologique. La technique de rehaussement tardif permet l'étude de la viabilité myocardique.

Indications

Technique de référence pour l'exploration du retentissement myocardique de la maladie coronaire : preuve de l'ischémie, de la nécrose et de la viabilité myocardique avec leurs retentissements fonctionnels.

ÉCHOGRAPHIE DOPPLER DES VAISSEAUX PÉRIPHÉRIQUES

Combine l'étude échotomographique morphologique (fréquence d'émission de la sonde de 3 à 5 MHz pour les vaisseaux profonds et 7,5 MHz pour les vaisseaux superficiels), le Doppler couleur qui établit la cartographie des flux ainsi que les zones d'intérêt et le Doppler pulsé qui analyse les vitesses circulatoires et donne ainsi des informations hémodynamiques (Voir aussi Échocardiographie Doppler, ci-dessus).

Indications

Examen routinier de tout patient suspect ou atteint d'une maladie vasculaire, artérielle ou veineuse. Son champ d'application est très étendu :

a) exploration des carotides, de l'aorte, des artères digestives et rénales, des artères des membres inférieurs (caractérisation de la

plaque athéromateuse et notamment son caractère ulcéré, modification du calibre artériel par une sténose ou une dilatation anévrysmale, présence d'un thrombus ou de calcifications) ;

b) détection des thromboses profondes des veines périphériques et de l'insuffisance veineuse chronique ;

c) détection des anévrysmes et des faux anévrysmes artériels ainsi que des fistules artério-veineuses ;

d) surveillance des angioplasties et de la chirurgie artérielle, notamment de pontage.

AORTO-ARTÉRIOGRAPHIE

Injection, directe ou par cathétérisme, d'un produit de contraste iodé pour opacifier l'aorte, ses collatérales abdominales et/ou les artères périphériques.

Indications

L'aorto-angiographie permet, en complément de l'examen clinique et de l'échographie Doppler, d'évaluer la maladie athéro-thrombotique et son extension. À titre diagnostique ou d'évaluation, on doit lui préférer l'angio-scanner et l'angio-IRM. Mais elle conserve sa place pour prendre une décision de revascularisation, notamment chirurgicale ; elle constitue le premier temps de toute procédure d'angioplastie avec ou sans stenting.

Incidents

1. Malgré l'amélioration des matériels (sondes et installation radiologique) et l'expérience des radiologues, l'aorto-artériographie reste un examen invasif, responsable d'une morbi-mortalité liée à l'état général du patient et exposant à des complications parmi lesquelles :

a) la néphrotoxicité possible liée au produit de contraste : large hydratation des diabétiques et contre-indication en cas de myélome à chaînes légères ;

b) les complications locales au point de ponction ;

c) les embolies cruoriques ou de cholestérol ;

d) l'allergie à l'iode (préparation insuffisante) ;

e) la surcharge volumique et le risque d'extravasation du produit de contraste.

2. Ces complications justifient l'obligation légale d'une information du patient et de l'apposition de sa signature sur un formulaire de consentement éclairé ; elles expliquent l'intérêt qui se manifeste légitimement pour l'angio-scanner et l'angio-IRM.

PHLÉBO-CAVOGRAPHIE

La phlébographie des membres inférieurs est réalisée par ponction uni- ou bilatérale d'une veine du pied et la cavographie par ponction veineuse fémorale uni ou bilatérale. Ses indications, limitées par ses complications locales, se sont raréfiées au profit de l'échographie Doppler et de l'angioscanner.

EXPLORATIONS CARDIAQUES ISOTOPIQUES

Elles comportent trois types d'investigations.

I. TOMOSCINTIGRAPHIE D'EFFORT

Le thallium 201, analogue du potassium, est un marqueur du myocarde sain. Sa fixation myocardique, visualisée en coupes et en trois dimensions, est fonction de la perfusion régionale et de la viabilité cellulaire : un territoire mal perfusé ou non viable ne fixe pas le traceur et une échelle de couleur en évalue la sévérité depuis l'hypofixation jusqu'à l'absence de fixation. L'examen est réalisé après arrêt des dérivés de la caféine et de la théophylline. L'interprétation d'une hypofixation dans le territoire inférieur doit être particulièrement prudente. L'examen peut être sensibilisé par une injection de dipyridamole.

Indications

1. Examen au repos : diagnostic d'antécédent d'infarctus du myocarde lorsque les critères habituels ne sont pas réunis (bloc de branche gauche). Permet surtout d'évaluer la viabilité du myocarde infarcté ou hibernant, dans le territoire d'une coronaire occluse, en vue d'une décision de revascularisation.

2. Examen à l'effort : comparé à l'examen au repos lors de la redistribution à 4 heures, il permet le diagnostic de l'ischémie. Il améliore la sensibilité (80 %) et la spécificité (90 %) de l'épreuve d'effort, avec l'avantage de préciser le siège et l'étendue de l'ischémie.

3. À titre diagnostique, chez l'homme ayant plusieurs facteurs de risque avec des douleurs atypiques (bonne valeur prédictive positive) et chez la femme ayant des douleurs très suspectes malgré l'absence de facteurs de risque (bonne valeur prédictive négative).

4. Son intérêt majeur est le suivi des coronariens revascularisés par angioplastie-stenting ou par pontage.

II. ANGIOSCINTIGRAPHIE CAVITAIRE

Effectuée après marquage des hématies au technétium 99m.

Indications

1. Calcul de la fraction d'éjection ventriculaire gauche chez les patients ne pouvant pas être explorés par échocardiographie du fait de l'absence de fenêtre acoustique.

2. Étude de la cinétique pariétale du ventricule droit pour dépister des zones en retard de phase avec le reste du myocarde : argument majeur du diagnostic de dysplasie arythmogène du ventricule droit, sa valeur localisatrice est utile dans la perspective de l'ablation d'une tachycardie ventriculaire.

III. TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS

Syn : TEP. Quantifie, en ml/min/g de tissu, le flux sanguin régional myocardique et la réserve myocardique. Elle permet aussi, à l'aide du 18FDG, d'étudier la consommation de glucose, en particulier dans un territoire hypoperfusé, et donc de pouvoir prédire le bénéfice éventuel d'un geste de revascularisation chez un patient avec dysfonction ventriculaire.

Indications

Limitées au domaine de la recherche en raison d'un parc de caméras à positons très restreint.

CAPILLAROSCOPIE

Visualisation directe, après grossissement et par transillumination, de la microcirculation capillaire au lit de l'ongle.

Indications

Diagnostic étiologique et surveillance du traitement des acrosyndromes.

BIOMARQUEURS CARDIAQUES

Ce sont des molécules constitutives du myocarde ou des enzymes produites par le myocarde dont l'augmentation de la concentration plasmatique s'observe dans différentes situations pathologiques. Trois biomarqueurs cardiaques sont utilisés en routine.

I. CRÉATINE KINASE

Syn : CK et MB-CK. Parmi les iso-enzymes de la créatine kinase (CPK-BB dans le cerveau, CPK-MB dans le cœur et CPK-MM dans les muscles), la forme MB est spécifiquement myocardique.

Résultats et interprétation

1. La concentration plasmatique normale de la CK est inférieure à 170 UI/l (variable avec la technique de dosage). La MB-CK étant spécifique du myocarde, la normalité de son taux plasmatique permet d'éliminer une origine myocardique d'une augmentation de la CK.

2. Son augmentation, au-dessus de 2 fois la limite supérieure de la normale, est considérée comme le témoin d'une nécrose myocardique cellulaire. Dans l'infarctus du myocarde, l'aire sous la courbe des valeurs de CK, mesurées toutes les 6 heures, est corrélée avec la taille de la nécrose ; un pic précoce, avant la 24^e heure, est le témoin d'une reperfusion coronaire spontanée ou thérapeutique.

3. Une augmentation significative du taux plasmatique de la CK s'observe dans de nombreuses situations pathologiques, cardiaques (infarctus myocardique aigu, myocardite aiguë, myopéricardite aiguë, trouble du rythme cardiaque mal toléré, chirurgie cardiaque...) et non cardiaques (rhabdomyolyse, états de choc, électrisation...).

II. TROPONINE CARDIAQUE (I ET T)

Les troponines sont des protéines intervenant dans l'association actine-myosine-calcium des fibres musculaires. Les sous-unités I (inhibition des liaisons actine-myosine) et T (inhibition de la liaison avec la tropomyosine) sont plus spécifiques du tissu myocardique.

Résultats et interprétation

1. La concentration plasmatique normale de la troponine I est habituellement inférieure à 0,01 µg/l. Ce taux doit être interprété en fonction de la créatininémie.

2. Dans un contexte de douleurs thoraciques compatibles avec un angor, son augmentation, à partir de la 6^e heure du début de la douleur, au-dessus de 0,01 µg/l est évocatrice d'une origine ischémique des douleurs, avec la valeur pronostique attachée à un syndrome coronaire aigu. Son élimination rénale lente permet un diagnostic rétrospectif, jusqu'à 10 jours, de l'infarctus du myocarde.

3. Une augmentation significative du taux plasmatique de la tropine s'observe dans de nombreuses situations pathologiques, cardiaques (syndromes coronaires aigus sévères, myocardite aiguë, myopéricardite aiguë, trouble du rythme rapide, chirurgie cardiaque...) et non cardiaques (insuffisance rénale, états de choc, accident vasculaire cérébral notamment hémorragique...).

III. PEPTIDE NATRIURÉTIQUE DE TYPE B

Syn : BNP et NT-proBNP. Hormone rapidement sécrétée par le myocarde du ventricule gauche en cas de surcharge volumique et immédiatement excrétée. La forme native (pré-proBNP, 134 acides aminés) produit le proBNP (108 acides aminés), et ce dernier est clivé en deux fragments : N-Terminal (NT-proBNP) (76 acides aminés, demi-vie de 60-120 minutes) et BNP (32 acides aminés, demi-vie de 20 minutes). Effet vasodilatateur, natriurétique, inhibition du système rénine et génération d'eau libre.

Résultats et interprétation

1. Diagnostic, notamment en urgence, de l'insuffisance cardiaque. Valeur prédictive négative excellente : en cas de dyspnée aiguë, un taux plasmatique de BNP inférieur à 100 pg/ml et de NTproBNP inférieur à 300 pg/ml permet d'éliminer une origine cardiaque. Un taux modérément élevé doit être interprété avec prudence et être corrélé avec l'existence ou non d'une dilatation et d'une élévation de la pression de remplissage ventriculaire gauche à l'échocardiographie.

2. Chez l'insuffisant cardiaque, la mesure du taux de BNP ou de NTproBNP est utilisée pour apprécier l'efficacité du traitement, notamment déplétif, et pour surveiller l'évolution.

Explorations pneumologiques

par I. Caubarrère

RADIOGRAPHIE THORACIQUE

De face et de profil, elle reste l'examen de base en pneumologie.

I. ANALYSE DU CLICHÉ THORACIQUE

Elle doit être méthodique.

1. Examen du cadre thoracique : paroi osseuse (côtes, rachis, clavicules), parties molles (pectoraux, seins), région pleurale, diaphragme et région sous-diaphragmatique.

2. Examen de l'espace thoracique :

a) les clartés trachéales et bronchiques (déviation, sténose), les bronches réalisant une clarté tubulaire entre deux liserés opaques ;

b) la superposition des différents éléments vasculaires pédiculaires forme les hiles radiologiques, le droit étant habituellement plus bas que le gauche. On y distingue l'artère pulmonaire et ses branches, les veines pulmonaires droites et gauches ; la veine azygos est fréquemment visible au-dessus du pédicule droit ;

c) Les lymphatiques et les ganglions ne sont pas visibles à l'état normal.

3. La topographie des lobes et segments pulmonaires est analysée sur le cliché de face et de profil permettant ainsi de localiser une anomalie suivant la systématisation indiquée sur les figures 1 et 2 et le tableau 229.

Aspect normal

Ce qui est clair correspond aux espaces aériens (principalement alvéolaires), ce qui est opaque traduit les éléments denses (vaisseaux, paroi bronchique, tissu interstitiel périlobulaire). À partir de 2 cm de la carène jusqu'à la plèvre pariétale, il n'existe plus d'opacités en rapport avec les bronches. Toute opacité sera donc alvéolaire ou bronchiolaire.

Aspects pathologiques

1. Sur le cliché de face, les opacités se projettent selon la figure 1 :

a) une opacité rétractée et systématisée (un segment, un lobe) indique un trouble de ventilation (atélectasie par obstruction bronchique, tumorale par exemple) ;

b) les caractéristiques des opacités de type alvéolaire et de type interstitiel sont présentées dans le tableau 230 ;

c) les clartés sont localisées (bulles ou kystes) ou diffuses (emphyème diffus ou hypovascularisation).

2. Les images pleurales se présentent sous différents aspects :

a) épanchement liquidien ou gazeux (des clichés en incidence spéciale, notamment en décubitus latéral, sont importants pour visualiser ces épanchements liquidiens) ;

- b) de nodules tumoraux ;
- c) d'épaississements de la plèvre, de comblement des culs-de-sac ou de plaques pleurales calcifiées.

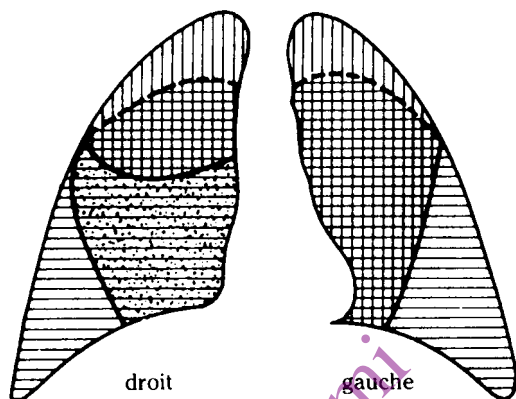


Figure 1. — Schéma du cliché pulmonaire de face.

Lobe supérieur : hachures verticales.

Lobe inférieur : hachures horizontales.

Lobe moyen : pointillé (uniquement à droite).

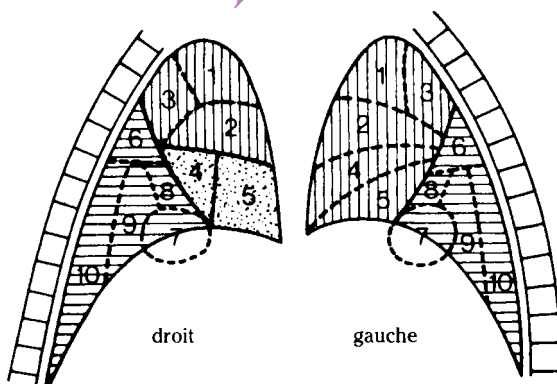


Figure 2. — Schéma du cliché pulmonaire de profil.

Tableau 229. — Segmentation pulmonaire (également utilisée par les endoscopistes).

	POUMON DROIT	POUMON GAUCHE
Lobe supérieur	1 Apical 2 Antérieur 3 Postérieur	1 + 3 Apico-postérieur 2 Antérieur
Lobe moyen	4 Postéro-externe 5 Antéro-interne	4 Lingulaire supérieur 5 Lingulaire inférieur
Lobe inférieur	6 Apical ou segment de Fowler 7 Paracardiaque 8 Antérieur 9 Externe 10 Postérieur	6 Apical ou segment de Fowler 7 Paracardiaque 8 Antérieur 9 Externe 10 Postérieur

Tableau 230. — Caractères des opacités alvéolaires et interstitielles.

	OPACITÉS DE TYPE ALVÉOLAIRE	OPACITÉS DE TYPE INTERSTITIEL
Siège	Acinus	Interstitium péribronchio-vasculaire et péri-acinaire
Distribution	Non segmentaire	Non segmentaire
Dimension	4 à 6 mm	< 5 mm
Aspect radiologique	Opacité homogène	Opacité inhomogène
Dénomination radiologique	« Rosette » Ombre acinaire Lésion acino-nodulaire Nodulaire	« En verre dépoli » (augmentation de densité de l'interstitium sans nodule) Nodulaire (< 10 mm : prête à confusion avec les opacités alvéolaires) Réticulaire (réseau d'opacités linéaires entourant des petites clartés de 5 à 6 mm de diamètre) Réticulonodulaire
Causes possibles	Œdème intra-alvéolaire Hémosidérose Carcinome alvéolaire Protéinoase alvéolaire	Œdème péri-alvéolaire Lymphangite carcinomateuse Pneumoconiose Fibrose pulmonaire diffuse

TOMODENSITOMÉTRIE THORACIQUE

Principe et technique

Voir Tomodensitométrie, p. 1755.

Indications

1. L'examen tomodensitométrique du thorax donne d'excellentes images des organes intra-thoraciques sur coupes horizontales jointives, permet une analyse topographique précise du médiastin (extension des cancers du poumon, analyse d'une tumeur du médiastin), de la plèvre

(plaques pleurales, stades évolutifs du mésothéliome, extension à la plèvre d'un cancer du poumon), de la paroi (envahissement pariétal au cours de l'évolution d'un cancer bronchique ou pleural).

2. L'imagerie sur coupes discontinues de 1 à 2 mm (tomodensitométrie haute résolution) permet une analyse fine des structures parenchymateuses, aussi bien pour les maladies interstitielles d'évolution fibrosante que pour l'emphysème pulmonaire. En cas d'embolie pulmonaire, les caillots intra-luminaux sont visibles jusqu'aux artères sous-segmentaires.

3. La tomodensitométrie permet également de guider la cytoponction d'une masse tumorale.

IMAGERIE THORACIQUE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE

Cette technique apporte des informations différentes de celles de la tomodensitométrie (voir IRM, p. 1759).

Indications

Les structures riches en oxygène (air alvéolaire) ne générant pas de signal IRM, l'utilisation de cette méthode d'imagerie est très limitée pour l'exploration du poumon. En revanche, elle est intéressante pour l'étude du médiastin, notamment pour distinguer les vaisseaux des autres structures tissulaires.

EXPLORATIONS PULMONAIRES ISOTOPIQUES

1. *Ventilation et perfusion.* La ventilation est étudiée en faisant inhaler un gaz radio-actif, le ^{133}Xe ou le ^{81}Kr . La perfusion est explorée à l'aide d'une injection intraveineuse de micro-agrégats d'albumine marqués par le ^{99}Tc . On peut ainsi obtenir le rapport ventilation-perfusion, particulièrement utile pour le diagnostic de l'embolie pulmonaire.

2. *Scintigraphie au ^{67}Ga .* Elle est utilisée pour explorer l'intensité de la réponse inflammatoire au niveau du parenchyme pulmonaire. Peu spécifique, ses indications sont limitées.

3. *Immunoscintigraphie.* Elle a pour but de déceler des localisations tumorales par fixation d'anticorps marqués radio-activement, dirigés contre des marqueurs tumoraux de la néoplasie considérée. Pour le moment, son utilisation est assez limitée en pneumologie.

4. *Clairance d'un aérosol marqué inhalé.* Elle vise à apprécier la fonction mucociliaire ; cette technique est assez peu reproductible.

ANGIOGRAPHIES PULMONAIRES

1. *Angiographie artérielle pulmonaire :* injection de produit opaque soit par une veine périphérique, soit de manière sélective dans l'artère pulmonaire et ses branches. Elle permet d'objectiver des images de caillots, des anomalies vasculaires, des compressions extrinsèques par une tumeur.

2. *Artériographie bronchique sélective :* son indication est rare, réservée au diagnostic et au traitement (Embolisation, voir p. 140) des hémoptysies graves compliquant des bronchectasies avec hypervascularisation systémique.

EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIATOIRE

Elle évalue l'ensemble des processus physiologiques de la ventilation et des échanges gazeux et comprend :

a) l'étude du système ventilatoire, c'est-à-dire des volumes et débits gazeux pulmonaires ;

b) l'étude de la mécanique respiratoire, c'est-à-dire du système qui assure le renouvellement de l'air au niveau de la zone des échanges gazeux. Il comprend un soufflet (la cage thoracique mobilisée par les muscles respiratoires), des conduits bronchiques (plus ou moins obstructifs) et un tissu pulmonaire interstitiel doué de propriétés élastiques rétractiles ;

c) l'étude des échanges gazeux (oxygène et gaz carbonique). L'analyse des gaz du sang artériel peut mettre en évidence deux anomalies principales : l'hypoxémie et l'hypercapnie ;

d) l'étude du contrôle central de la ventilation, notamment pendant le sommeil.

I. TESTS VENTILATOIRES

Les tests ventilatoires peuvent être réalisés au moyen d'un spiromètre ou d'un pléthysmographe. Ces tests permettent de mesurer rapidement volumes et débits gazeux pulmonaires. Ils font partie, au même titre que l'imagerie, de l'examen pneumologique usuel, permettant, de dépister et classer les différentes maladies pulmonaires. Dans le domaine de la santé publique, ils permettent le dépistage précoce du trouble ventilatoire obstructif localisé aux bronchioles chez les fumeurs jeunes.

Volumes pulmonaires

Leur analyse permet de mesurer un trouble ventilatoire restrictif (TVR) (figure 1).

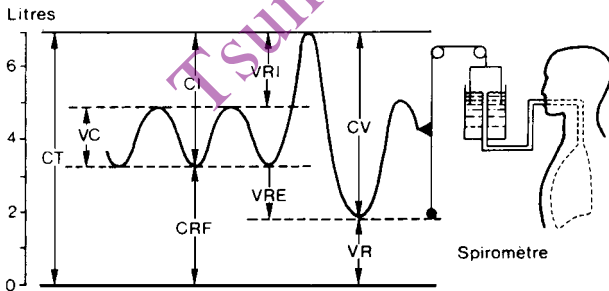


Figure 1. — Volumes pulmonaires.

CT : capacité pulmonaire totale, VC : volume courant, CI : capacité inspiratoire, CRF : capacité résiduelle fonctionnelle, VRI/E : volume de réserve inspiratoire/expiratoire, CV : capacité vitale, VR : volume résiduel.

1. Volume courant (VC) : volume de gaz mobilisé normalement par une inspiration suivie d'expiration au repos (300 à 600 ml).

2. Volume de réserve inspiratoire (VRI) : quantité maximale d'air que le sujet peut inspirer au cours d'une inspiration forcée après une inspiration normale.

3. Volume de réserve expiratoire (VRE) : quantité maximale d'air que le sujet peut expirer par une expiration forcée après une expiration normale.

4. Capacité vitale (CV) : correspond à la somme de VC, du VRI et du VRE. C'est le plus grand volume pulmonaire mobilisable par le sujet.

5. Volume résiduel (VR) : c'est le volume d'air restant dans le poumon à la fin d'une expiration profonde maximale.

6. Capacité pulmonaire totale (CT) : c'est la somme des volumes, volume mobilisable (CV) et volume captif (VR).

7. Capacité résiduelle fonctionnelle (CRF = VR + VRE) : c'est le volume d'air restant dans les poumons à la fin d'une expiration calme. Ce volume correspond à l'équilibre entre, d'une part la pression de rétraction élastique du parenchyme pulmonaire, et d'autre part la pression exercée par la cage thoracique et qui tend à augmenter le volume de la cage thoracique.

Débits expiratoires maximaux

Leur analyse permet la mesure du trouble ventilatoire obstructif (TVO).

1. Débits instantanés : volume expiratoire maximal seconde (VEMS)

Un sujet normal expire 75 % de sa capacité vitale en 1 seconde. Le rapport VEMS/CV normal est égal à 75 % (voir figure 2).

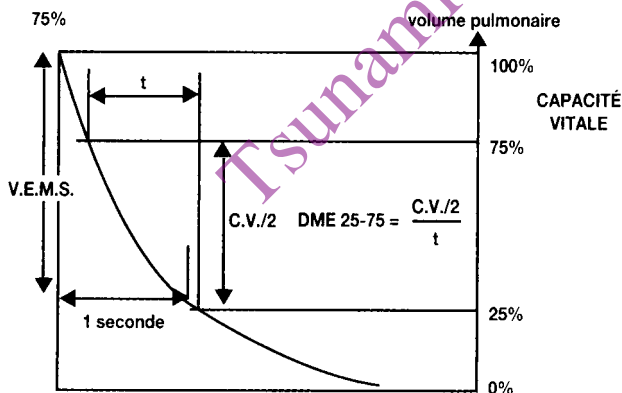


Figure 2. — Débits expiratoires maximaux.

La courbe est celle d'une expiration forcée après inspiration maximale.

Elle illustre le calcul du VEMS et de la DME (voir texte).

2. Débits distaux

Ils permettent de dépister un TVO au niveau des petites voies aériennes. L'épreuve consiste à analyser les débits au cours de la deuxième partie de l'expiration forcée (figure 2). En effet, lors d'un effort respiratoire maximal, les débits gazeux sont en partie liés à la compression d'une partie de l'arbre bronchique, qui augmente avec l'effort expiratoire. Pour un volume pulmonaire donné, le débit

maximal est représentatif de l'état d'un segment bronchique non comprimé, partant de l'alvéole et s'étendant plus ou moins loin vers la trachée, fonction de la pression de rétraction élastique à ce niveau de volume. À grand volume pulmonaire, le segment considéré englobe presque tout l'arbre bronchique, alors que dans la deuxième partie de l'expiration, seules les petites voies aériennes ne sont pas comprimées.

Cette partie de l'expiration forcée peut être explorée par deux mesures :

a) le débit moyen de la mi-expiration, mesuré sur la courbe du VEMS (figure 2) lorsqu'on passe de 75 % à 25 % de la capacité vitale. Cet indice serait précocement perturbé en cas d'atteinte des petites voies aériennes ;

b) les débits instantanés. En cas d'anomalie des petites voies aériennes chez les fumeurs, alors que le VEMS est encore normal, la courbe débit/volume (figure 3) révèle une diminution des débits expiratoires à bas volume (à 50 et surtout à 25 % de la capacité vitale expirée), se traduisant par un écrasement de la partie basse de la courbe. Cette épreuve fournit des indices d'atteinte précoce des petites voies aériennes. Elle est particulièrement adaptée au suivi des patients.

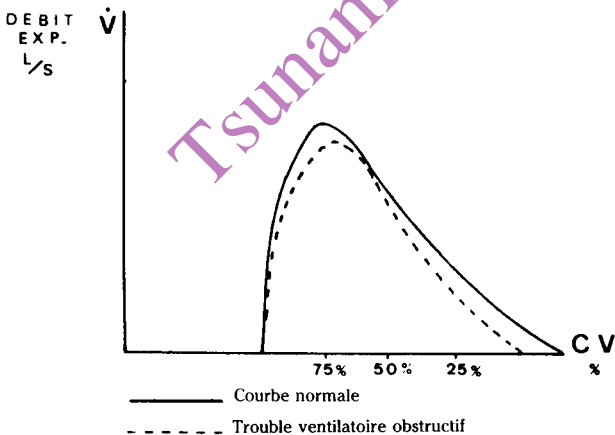


Figure 3. — Débits instantanés (courbe débit/volume).

Troubles ventilatoires

1. Trouble ventilatoire obstructif

Défini par une diminution du volume expiratoire maximum seconde (VEMS < 80 % par rapport à la valeur théorique) et du VEMS/CV à une valeur inférieure à 60 % (normalement 65 à 80 % selon l'âge et le sexe) (voir figure 4). Principales causes :

a) les bronchiopneumopathies chroniques obstructives (BCPO) où la diminution du VEMS est souvent isolée, sans augmentation de la capacité pulmonaire totale (CPT), mais avec augmentation du VR aux dépens de la CV ;

b) l'emphysème où la diminution du VEMS est associée à l'augmentation du VR (mesuré à l'aide de la technique de dilution à l'hélium ou par pléthysmographie), de la CRF et de la CPT (distension emphysémateuse) ;

c) l'asthme où l'on retrouve les mêmes anomalies spirographiques mais transitoires, disparaissant hors des crises. La distension marquée par l'augmentation du VR et de la CPT est fréquente dans les asthmes à dyspnée continue.

2. Trouble ventilatoire restrictif

Défini par une diminution de la CPT (voir figure 4). Principales causes :

a) maladies de la paroi thoracique : cyphoscoliose, atteinte paralytique neuromusculaire, obésité (CPT diminuée avec VR augmenté) ;

b) maladies pleurales : pleurésie et pneumothorax, pachypleurite, tumeur de la plèvre ;

c) résections parenchymateuses (lobectomie, pneumonectomie) ;

d) maladies interstitielles : fibrose. Il existe une diminution parallèle de la CV, du VR (diminution de la CPT) et du VEMS. Le rapport VEMS/CV est normal ou augmenté.

3. Trouble ventilatoire mixte (TVM)

La baisse de la capacité pulmonaire totale (TVR) et la baisse du VEMS/CV (TVO) se combinent (voir figure 4).

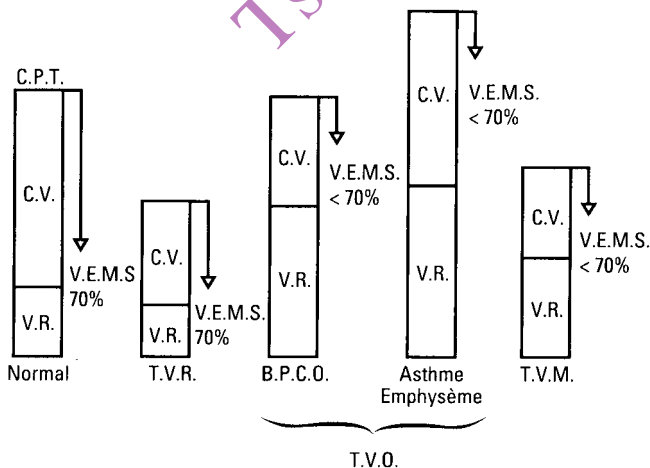


Figure 4. — Troubles ventilatoires restrictif (TVR), obstructif (TVO) et mixte (TVM).

Tests d'obstruction bronchique

Ils évaluent la réponse bronchique à une pharmacostimulation.

1. Réversibilité de l'obstruction des voies aériennes

Ce test, de pratique courante, consiste à étudier les modifications du VEMS après inhalation d'un bêta-2-mimétique (salbutamol, terbutaline) : une réversibilité de plus de 20 % de l'obstruction des voies aériennes suggère le diagnostic d'asthme et indique l'opportunité d'un traitement bronchodilatateur ou d'une corticothérapie.

2. Test de provocation bronchique

Il évalue l'hyperréactivité bronchique, critère diagnostique important mais non formel de la maladie asthmatique : on peut en déceler divers degrés au cours des bronchopathies chroniques obstructives, des rhinites allergiques et même chez des sujets normaux.

a) Test de provocation bronchique non spécifique. Réalisé au moyen d'agents pharmacologiques bronchoconstricteurs cholinergiques (surtout métacholine) ou par l'histamine, ce test ne doit être pratiqué que si le VEMS est supérieur à 80 % de la valeur théorique. On évalue la dose du bronchoconstricteur administré par aérosol capable d'abaisser le VEMS de 20 %. On la compare à la courbe dose/réponse obtenue chez des sujets témoins. L'interprétation des résultats doit tenir compte du contexte clinique. Ce test a une grande valeur pour dépister les asthmes atypiques (toux incoercible) et les sujets prédisposés à la maladie.

b) Test de provocation par inhalation d'aérosols allergéniques : il doit être réalisé en chambre étanche ou en milieu spécialisé avec un équipement d'aérosolisation en contrôlant la dose inhalée. Il a surtout un intérêt pour les asthmes professionnels.

II. MÉCANIQUE RESPIRATOIRE

Ensemble des systèmes physiques assurant le renouvellement de l'air au niveau de la zone d'échange, c'est-à-dire, le soufflet (cage thoracique et muscles respiratoires) et les structures passives qui l'entraînent (conduits bronchiques et tissu pulmonaire interstitiel).

Compliance

C'est la relation entre pression pleurale et pression alvéolaire, en fonction du volume. Elle augmente si le poumon se laisse facilement distendre comme dans l'emphysème. Elle diminue quand le poumon est rigide comme dans la fibrose pulmonaire.

Résistances des voies aériennes

L'écoulement gazeux dans les voies aériennes est inversement proportionnel aux résistances des voies aériennes. La conductance est l'inverse de la résistance.

Les résistances peuvent être mesurées en pléthysmographie au moyen d'un pneumotachographe ou par la méthode des oscillations forcées à la bouche. Les résultats sont exprimés par rapport à la valeur prédite chez les sujets normaux.

III. ÉCHANGES GAZEUX

Ventilation alvéolaire

Le volume expiré en une minute (VE) est formé de deux fractions, l'une venant des alvéoles (VA) et l'autre de l'espace mort anatomique constitué par les conduits bronchiques non alvéolisés (VM) :

$$VE = VA + VM.$$

1. Il existe une relation entre la PaO_2 et la $PaCO_2$ dans l'air alvéolaire, de telle sorte que, pour un quotient respiratoire de 0,80¹ :

a) $PaO_2 = 100$ mmHg (13,33 kPa), $PaCO_2 = 40$ mmHg (5,33 kPa) ;

b) $PaO_2 + PaCO_2 = 140$ mmHg (18,66 kPa).

2. Les modifications de ventilation alvéolaire changent les termes de cet équilibre :

a) l'hyperventilation rapproche les pressions de celles de l'air inspiré ;

b) l'hypoventilation de celles du sang veineux mêlé ;

c) leur somme reste toujours identique si le trouble ventilatoire est pur (voir Hypoventilation alvéolaire, p. 1654).

Rapport ventilation/perfusion

Rapport de la ventilation alvéolaire sur le débit sanguin pulmonaire. Lorsque la ventilation alvéolaire est homogène, dans une région pulmonaire normalement perfusée, ce rapport est égal à 0,9 pour un quotient respiratoire de 0,8. Voir Effet shunt, p. 1654.

Diffusion

Processus de transfert des gaz à travers la membrane alvéolocapillaire, de l'alvéole vers les globules rouges (O_2) et vice versa (CO_2).

1. La diffusion s'exprime en termes de capacité de diffusion DL (ou transfert). C'est le volume gazeux transféré de l'alvéole aux globules rouges par minute sous une différence de pression partielle de 0,33 kPa. On utilise le CO pour sa mesure (DLCO) exprimée en pourcentage des valeurs théoriques.

2. Quatre facteurs peuvent expliquer une diminution de la DLCO :

a) l'épaississement de la membrane alvéolocapillaire (pneumonie interstitielle) ;

b) la réduction de la surface d'échange, alvéolaire et/ou capillaire (emphysème destructif) ;

c) la réduction du temps de transit du sang dans les poumons par l'augmentation du débit sanguin pulmonaire, spécialement à l'exercice (pneumectomie, emphysème diffus) ;

d) les propriétés de l'hémoglobine, notamment vis-à-vis du CO.

Les trois premières anomalies, fréquemment associées, retiennent essentiellement sur le transfert de l' O_2 , beaucoup moins soluble et diffusible que le CO_2 , d'où hypoxémie (sans hypoxie alvéolaire) avec normo-ou plus souvent hypocapnie (par hyperventilation réactionnelle).

1. Le quotient respiratoire dépend de la nature des nutriments et traduit les proportions d'atomes de carbone transformés en CO_2 : il est de 1 pour les glucides, 0,8 pour les protéines, 0,7 pour les lipides.

Transport de l'oxygène dans le sang

1. L'oxygène est sous forme dissoute (0,03 ml/100 ml de sang, environ 1 % de l'oxygène transporté), et combinée à l'hémoglobine (20,8 ml/100 ml de sang).

2. La saturation de l'oxyhémoglobine (SaO_2) traduit le rapport entre la concentration d'hémoglobine ayant fixé l' O_2 sur la concentration d'hémoglobine totale du sang $\times 100$. Elle reflète la quantité d' O_2 transporté par l'hémoglobine. À l'état normal, la SaO_2 est de 96 %.

3. La relation entre SaO_2 et PaO_2 suit une courbe sigmoïde : la SaO_2 décroît très vite sur la partie gauche de la courbe pour des PaO_2 inférieures à 50 mmHg. Au-dessus, elle change peu. L'hyperoxie (600 mmHg) augmente l' O_2 dissous, mais pas la SaO_2 (voir figure 5).

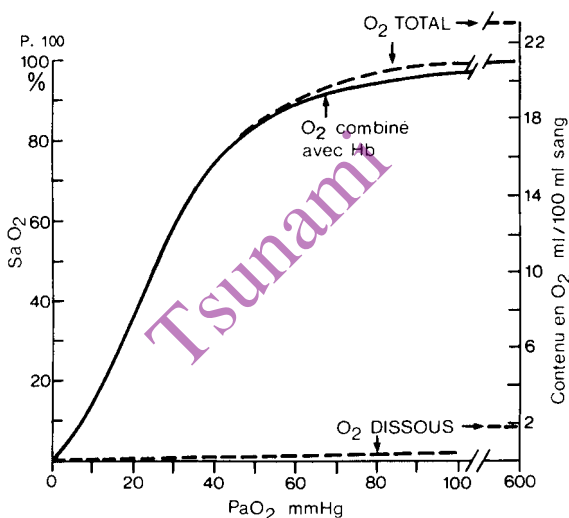


Figure 5. — Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.

IV. GAZ DU SANG

Mesure des pressions de l'oxygène et du gaz carbonique dissoutes dans le plasma, et du pourcentage de saturation de l'hémoglobine en oxygène.

Technique

On prélève le sang artériel. Utiliser une seringue en verre et une aiguille à biseau court s'adaptant de façon étanche. Désinfecter la zone à ponctionner : on ponctionne en règle générale l'artère radiale au niveau de la gouttière radiale (là où le pouls est facilement palpable). Repérer de l'index de la main gauche (également désinfectée) les battements artériels. Enfoncer perpendiculairement à la paroi artérielle une aiguille fine à biseau court, au contact de l'index repère. Enfoncer

progressivement jusqu'à ce qu'apparaisse le jet rouge et rythmé du sang artériel. Verrouiller l'orifice en évitant toute issue d'air dans la seringue, et l'acheminer rapidement au laboratoire.

Les leucocytes sanguins consomment de l'oxygène *in vitro*. Proportionnellement faible à l'état normal, surtout si le délai entre le prélèvement et la mesure est court, cette consommation peut être à l'origine d'une hypoxémie artéfactuelle, en particulier en cas de forte hyperleucocytose (leucémies). On prévient cette cause d'erreur en utilisant une seringue préalablement réfrigérée (+4°), maintenue à cette température jusqu'au laboratoire (transport dans la glace).

Valeurs normales

1. Dans le sang artériel, la PaO_2 est de 12,80 kPa (96 mmHg) et la PaCO_2 de 5,33 kPa (40 mm Hg), la somme étant supérieure à 17,99 kPa (135 mmHg).

2. La PaO_2 normale baisse avec l'âge : supérieure à 85 mmHg à 20 ans, elle est de 75 mmHg à 60 ans, puis de 67 mmHg à 70 ans.

3. Il n'existe que peu de variations de ces valeurs de PaO_2 et de PaCO_2 au cours d'un exercice modéré.

4. La saturation de l'hémoglobine par O_2 est normalement égale à 96 %.

ANOMALIES DES GAZ DU SANG

Les anomalies des gaz du sang peuvent résulter de plusieurs mécanismes.

I. HYPOVENTILATION ALVÉOLAIRE GLOBALE

Toute hypoventilation réduit l'apport d' O_2 et le rejet de CO_2 . Il en résulte une diminution de pression alvéolaire et artérielle d' O_2 à peu près égale à l'augmentation de pression alvéolaire et artérielle de CO_2 , de telle sorte que la somme des pressions dissoutes de ces deux gaz reste à peu près constante et aux alentours de 140 mmHg (voir Gaz du sang).

L'hypoventilation alvéolaire globale entraîne donc une hypoxémie et une hypercapnie, avec acidose respiratoire compensée ou non (voir p. 888). La gravité de cet état tient plus à l'hypercapnie qu'à l'hypoxémie.

Causes habituelles : dépression des centres respiratoires d'origine toxique, lésions neurologiques médullaires, paralysies phréniques ou diaphragmatiques, grandes obésités (syndrome de Pickwick).

II. SHUNT DROIT-GAUCHE ANATOMIQUE

L'hypoxémie et l'hypercapnie dépendent du passage d'une partie du sang veineux pulmonaire directement vers la circulation artérielle pulmonaire, sans échange gazeux. Les causes en sont les cardiopathies congénitales et les fistules artério-veineuses pulmonaires.

L'hypoxémie induit une hyperventilation qui corrige l'hypercapnie. L'oxygénothérapie ne modifie pas les anomalies.

III. EFFET SHUNT

C'est la cause la plus fréquente des anomalies des gaz du sang. Il y a effet shunt lorsque certains territoires pulmonaires sont détruits (emphysème), peu ou mal ventilés en raison d'une sténose bronchiolaire

(bronchite chronique), de l'inondation des alvéoles par un œdème, un exsudat inflammatoire fibrino-leucocytaire (pneumopathies).

1. Si l'*effet shunt* est *localisé*, il n'y a pas d'hypercapnie car l'hyperventilation des territoires sains permet l'élimination de CO_2 , voire l'augmentation (hypocapnie) : il y a alors alcalose respiratoire compensée ou non. Selon les cas, les anomalies gazométriques n'apparaissent initialement qu'au cours de l'exercice physique, puis peuvent devenir permanentes.

2. Si l'*effet shunt* est *diffus*, l'hypoxémie est associée à une hypercapnie, mais la somme $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2$ est inférieure à 140 mmHg, avec une acidose respiratoire compensée ou non. L'oxygénothérapie corrige l'hypoxie.

ENDOSCOPIE BRONCHIQUE

Les fibroscopes souples permettent d'explorer très simplement les voies aériennes jusqu'aux bronches sous-segmentaires. C'est un examen très routinier quel que soit l'âge, y compris chez l'enfant et même le nourrisson. Il est réalisé sous anesthésie locale, le plus souvent en ambulatoire. La bronchoscopie rigide est encore utilisée pour des gestes interventionnels. Les contre-indications sont rares (hypoxémie sévère).

Endoscopie diagnostique

1. Décèle les lésions endobronchiques et des sténoses extrinsèques au cours d'un processus tumoral.

2. Évalue l'état inflammatoire et sécrétoire de la bronche.

3. Précise l'origine d'un saignement en période hémoptoïque.

4. Permet de prélever des sécrétions bronchiques pour examen bactériologique (cathéter protégé de Wimberley pour recherche de germes banals) et examen cytologique (recherche de cellules malignes, recherche de *Pneumocystis carinii*), de réaliser des brossages pour étude cytologique après étalement au direct, de faire des biopsies d'une lésion endobronchique (tumeur), d'éperons de division des grosses bronches, ou d'une lésion transbronchique distale pour essayer d'obtenir du parenchyme alvéolaire.

Endoscopie interventionnelle

La bronchoscopie interventionnelle, qu'elle utilise le fibroscope souple ou le tube rigide, permet des gestes thérapeutiques de plus en plus diversifiés :

a) aspiration de sécrétions diffuses encombrant les bronches, aspiration de bouchons muqueux ou extraction de corps étrangers ;

b) pose d'endoprothèses en cas de sténose ou de tumeur ;

c) destruction de tumeur ou de granulome par faisceaux laser YAG ou sonde cryothérapique, etc.

LAVAGE BRONCHIOLO-ALVÉOLAIRE

Technique

Le lavage est réalisé à travers un fibroscope bloqué dans une bronche de 6^e ou 7^e ordre (lobe moyen ou lingula) en instillant du sérum physiologique stérile tiédi, par fractions de 50 ml, immédiatement réaspirées. On recueille chez un sujet normal non obstructif

jusqu'à 70 % du volume liquidien introduit. Ceci permet une analyse cytologique, bactériologique (voir Prélèvements bronchiques et lavage bronchiolo-alvéolaire, p. 1553), virologique (voir Infections virales respiratoires, p. 1574), biochimique et éventuellement minéralogique (voir Biométrie des particules minérales, p. 1657).

Résultats

La formule cytologique normale est indiquée dans le tableau 231.

Tableau 231. — Cytologie normale du produit du lavage bronchiolo-alvéolaire.

	SUJETS TÉMOINS		FIBROSE INTERSTITIELLE DIFFUSE	PNEUMOPATHIE D'HYPERSENSIBILITÉ	SARCOÏDOSE
	NF	F			
Nombre total de cellules	18,9 M	50 M	60 M	70 M	53 M
Macrophages alvéolaires (%)	88	90	62	30	55
Lymphocytes (%)	10	6	10	54	40
Neutrophiles (%)	2	4	25	2	5
Éosinophiles (%)	0-1	0-1	3	3	0-1

NF : non-fumeurs. F : fumeurs.

PONCTION PLEURALE

Voir Ponction pleurale, p. 292 et Liquides d'épanchements, p. 1549.

BIOPSIE PLEURALE A L'AIGUILLE

Examen simple, effectué sous anesthésie locale, à l'aide d'aiguilles spéciales permettant le recueil d'un petit fragment de plèvre pariétale.

Indications

1. Rendement excellent pour le diagnostic de tuberculose (80 %), moins bon rendement dans les pleurésies tumorales (60 % environ).
2. Peut être répétée, mais un résultat négatif après deux essais, doit faire envisager une thoracoscopie.

Contre-indication

Pleurésie purulente.

THORACOSCOPIE

Examen endoscopique effectué sous anesthésie générale ou sous neuroleptanalgesie en salle stérile et dans des conditions très rigoureuses d'asepsie (risque de pleurésie purulente). Un pneumothorax permet d'affaïsser (plus ou moins complètement) le poumon et de voir la plèvre.

Indications

Examen très utile pour le diagnostic de pleurésie chronique : il permet de voir l'ensemble de la cavité pleurale (plèvres pariétale, viscérale, diaphragmatique et médiastinale) quand le décollement a été complet. On

décrit l'aspect macroscopique des lésions tumorales ou inflammatoires, on voit les plaques pleurales, on peut diriger les biopsies à la pince.

Les indications de cet examen se multiplient : diagnostic étiologique des pleurésies chroniques (évolution supérieure à un mois), symphyse pleurale au cours d'épanchement tumoral, pneumothorax récidivants (thoracoscopie interventionnelle).

BIOPSIES PULMONAIRES

Ponction (biopsie) transpariétale à l'aiguille

Guidée par tomodensitométrie, la cytoponction à l'aiguille est indiquée pour le diagnostic des opacités denses, périphériques d'allure tumorale après repérage tomodensitométrique donnant très souvent accès à un diagnostic cytologique précis.

Biopsie distale transbronchique

Elle permet d'obtenir au cours d'une fibroscopie du tissu alvéolaire (10 à 50 alvéoles péri-bronchiolaires) dont l'interprétation histologique peut être difficile du fait de la taille des fragments parenchymateux recueillis : la distinction est parfois malaisée entre une maladie interstitielle inflammatoire ou dysimmunitaire et une infiltration tumorale. Les biopsies transbronchiques permettent le diagnostic de rejet parenchymateux au décours d'une transplantation pulmonaire.

Biopsie pulmonaire chirurgicale

Elle nécessite une thoracotomie chirurgicale. Le chirurgien décrit l'aspect macroscopique, la consistance per-opératoire du poumon et fait plusieurs prélèvements. C'est la méthode de référence pour le diagnostic des pneumopathies interstitielles chroniques.

MÉDIASTINOSCOPIE

Endoscopie effectuée en milieu chirurgical sous anesthésie générale.

Indications

Elle permet de voir, de palper avec l'endoscope et de biopsier des ganglions médiastinaux ou une tumeur médiastinale. Elle est aisée à réaliser quand il s'agit d'adénopathies médiastinales sus-bronchiques droites. Elle est moins adaptée quand la tomodensitométrie montre des ganglions surtout localisés dans la région sous-carénaire ou sous-aortique gauche.

BIOMÉTROLOGIE DES PARTICULES MINÉRALES

Méthode en plein développement, permettant l'identification et la numération des particules minérales au microscope optique et électronique à transmission analytique dans divers prélèvements biologiques (liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire, aspiration bronchique, expectoration, tissu pulmonaire, plèvre, ganglion...).

Indications

C'est une aide importante pour le diagnostic ou l'expertise, notamment pour les pneumoconioses : asbestose (corps asbestosiques), silicose, etc.

Tsunami

Explorations hépatobiliaires

par S. Erlinger

TESTS HÉPATIQUES

Tableau 232. — Principaux tests hépatiques.

FONCTION	TEST	NORMALE
Tests de cholestase	Bilirubine totale	10-17 mol/l
	Bilirubine conjuguée	< 3 mol/l
	Phosphatases alcalines	*
	5'-Nucléotidase	*
Tests d'insuffisance hépatocellulaire	Albuminémie	35-45 g/l
	Taux de « prothrombine »	70-100 %
Tests de « cytolyse »	SGPT (transaminase glutamo-pyruvique) ou ALAT (alanine amino-transférase)	5-40 UI
	SGOT (transaminase glutamo-oxaloacétique) ou ASAT (aspartate amino-transférase)	5-40 UI
Immunité humorale	Taux des gamma-globulines	8-15 g/l

* Se référer aux normes du laboratoire.

BILIRUBINÉMIE

La bilirubine libre (ou bilirubine non conjuguée, ou bilirubine indirecte) est le produit du catabolisme de l'hémoglobine. La bilirubine est captée par l'hépatocyte, conjuguée à l'acide glucuronique et transformée en diglucuronide de bilirubine (ou bilirubine conjuguée, ou bilirubine directe) et éliminée dans la bile. La plupart des techniques de dosage actuellement employées utilisent la diazotation qui transforme la bilirubine en diazo-bilirubine, plus stable. Elles dosent la bilirubine totale et la bilirubine conjuguée : la bilirubine non conjuguée est obtenue par différence.

Résultats

Normalement, le sérum contient moins de 17 $\mu\text{mol/l}$ de bilirubine, qui est principalement non conjuguée.

1. La bilirubine non conjuguée est augmentée au cours des ictères hémolytiques (par excès de production) et de la maladie de Gilbert (par défaut de conjugaison).

2. La bilirubine conjuguée est augmentée au cours :

a) des ictères par lésions hépatocellulaires (hépatites virales, hépatites médicamenteuses, cirrhoses), et des ictères liés à une infection bactérienne ;

b) des ictères par obstruction de la voie biliaire principale (calcul, cancer, cholangite sclérosante) ;

c) au cours de certains ictères héréditaires (Syndrome de Dubin-Johnson, syndrome de Rotor : voir Hyperbilirubinémies héréditaires, p. 650).

TRANSAMINASES

La transaminase glutamo-pyruvique du sérum (SGPT, ou alanine amino-transférase, ALAT) catalyse la réaction : l-alanine + acide alpha-cétoglutarique \rightleftharpoons acide glutamique + acide pyruvique. La transaminase glutamo-oxaloacétique du sérum (SGOT, ou aspartate amino-transférase, ASAT) catalyse la réaction : acide aspartique + acide alpha-cétoglutarique \rightleftharpoons acide glutamique + acide oxaloacétique.

Les méthodes utilisées déterminent, par spectrophotométrie, les quantités d'acide pyruvique (pour la SGPT) et d'acide oxalo-acétique (SGOT) formées à partir des substrats respectifs en présence du sérum à tester.

Résultats

1. Normales habituelles : SGOT = 10-40 UI ; SGPT = 10-40 UI. Un peu moins élevées chez la femme que chez l'homme.

2. Les transaminases sont augmentées au cours des affections comportant une cytolysse (nécrose hépatocellulaire). Elles sont très augmentées au cours des hépatites aiguës, virales, médicamenteuses ou toxiques (10 à plus de 100 fois les valeurs normales) et normales ou modérément augmentées au cours des obstructions de la voie biliaire principale.

3. La transaminase SGOT est élevée au cours des nécroses myocardiques. Au cours de l'hépatite alcoolique, la SGOT est plus élevée que la SGPT. Il en est de même au cours des cirrhoses, alcooliques ou virales.

4. L'une des transaminases, habituellement la SGOT, parfois la SGPT peut être augmentée en cas de macro-transaminase (complexe de la protéine enzymatique avec un anticorps), sans aucune maladie du foie.

PHOSPHATASES ALCALINES

Les phosphatases alcalines hydrolysent les mono-esters de l'acide phosphorique. Les méthodes utilisées diffèrent par l'ester utilisé comme substrat dans la réaction.

Résultats

1. Normalement : 10-130 UI.

2. Les phosphatases alcalines sont très élevées (plus de 2 fois la normale) au cours des cholestases extrahépatiques (obstruction de la voie biliaire principale) ou intrahépatiques (cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive, cholestases médicamenteuses).

3. Elles sont habituellement très élevées au cours des cancers secondaires du foie. Elles peuvent aussi être élevées au cours des cancers primitifs du foie, surtout en l'absence de cirrhose.

4. Elles peuvent être modérément élevées (1 à 2 fois la normale) au cours de la plupart des maladies du foie, et notamment des hépatites virales et des cirrhoses communes. Lorsqu'au cours d'une cirrhose on constate une hyperphosphatasémie franche, on évoquera :

- a) une cirrhose biliaire primitive ;
- b) une cholangite sclérosante primitive ;

- c) une obstruction biliaire associée ;
- d) un carcinome hépatocellulaire.

5. Elles sont très élevées au cours de certaines maladies osseuses (maladie de Paget, métastases osseuses) : dans ces cas, la gamma-glutamyl-transférase (ou, éventuellement, la 5'-nucléotidase) est normale. Les phosphatases alcalines sont également élevées avant la fin de la croissance (phosphatase alcaline osseuse) et à la fin de la grossesse (phosphatase alcaline placentaire).

5'-NUCLÉOTIDASE

Enzyme dont l'élévation a la même signification que celle des phosphatases alcalines, mais plus spécifique d'une atteinte hépatobiliaire. Son dosage tend à être remplacé par celui de la gamma-glutamyl-transférase, qui est cependant moins spécifique.

Résultats

1. Normalement : 1-10 UI.
2. Le taux est normal au cours des maladies osseuses, avant la fin de la croissance et au cours de la grossesse.

GAMMA-GLUTAMYL-TRANSFÉRASE

Syn : gamma-glutamyl-transpeptidase, γ -GT. Enzyme hépatique, rénale et intestinale catalysant le transfert d'un groupe glutamyl d'un peptide à un autre. La réaction utilisée pour le dosage (glutamyl nitroanilide + glycylglycine \leftrightarrow nitroaniline + glutamyl glycylglycine) mesure la coloration jaune de la nitroaniline.

Résultats

1. Normalement : 10-40 UI chez l'homme, 10-35 UI chez la femme.
2. La gamma-glutamyl-transférase est élevée au cours de la plupart des maladies du foie, notamment lorsqu'existe une *cholestase*. La prévalence globale d'élévation paraît plus élevée que celle de la plupart des autres enzymes (transaminases et phosphatases alcalines en particulier), ce qui en fait un bon test de détection d'une maladie du foie. La gamma-glutamyl-transférase est cependant habituellement normale au cours de la cholestase de la grossesse et au cours de la cholestase récurrente bénigne.
3. La gamma-glutamyl-transférase peut être utilisée pour déterminer l'origine hépatobiliaire d'une élévation des phosphatases alcalines.
4. La gamma-glutamyl-transférase est utilisée comme test de détection de l'*alcoolisme chronique* :
 - a) l'activité sérique de cette enzyme peut être élevée chez l'alcoolique alors que les autres enzymes sont normales et que l'examen histologique du foie ne montre pas de lésion ;
 - b) lorsqu'il existe des lésions hépatiques, l'activité sérique est plus élevée si la consommation d'alcool persiste ;
 - c) lors du sevrage, l'activité revient progressivement à la normale en 1 à 3 mois.

Attention ! L'augmentation de l'activité sérique de la gamma-glutamyl-transférase au cours de l'alcoolisme est attribuée à une induction enzymatique microsomiale. Une telle élévation a également été rapportée lors de l'administration d'autres inducteurs enzymatiques, comme les barbituriques, les benzodiazépines, les hypolipémiants, ou les hydan-

toïnes, et au cours de l'hyperthyroïdie. De ce fait, la mesure de l'activité sérique a été proposée pour détecter une induction enzymatique. En contrepartie, de telles élévations enlèvent à ce dosage une partie de sa spécificité pour la détection d'une affection hépatique.

ÉLECTROPHORÈSE DES PROTÉINES SÉRIQUES

Sépare en plusieurs fractions les protéines sériques selon leur charge électrique : sous l'influence d'un champ électrique, ces protéines migrent vers les électrodes avec une vitesse variable, permettant de distinguer l'albumine (40 g/l), les alpha-1-globulines (3 g/l), les alpha-2-globulines (6 g/l), les bêta-globulines (8 g/l) et les gamma-globulines (10 g/l).

Interprétation

La lecture du tracé électrophorétique après coloration (le milieu de migration peut être de l'acétate de cellulose, du papier à chromatographie, de l'agarose...) permet de déceler les anomalies suivantes :

1. *Anomalies qualitatives* : présence d'une bande étroite (« pic »), caractéristique d'une immunoglobuline monoclonale observée en particulier au cours du myélome, de la macroglobulinémie de Waldenström.

2. *Anomalies quantitatives* :

a) hyperglobulinémie des maladies infectieuses et parasitaires, des cirrhoses, du syndrome de Sjögren ;

b) hyper alpha-2-globulinémie dans les affections inflammatoires, au cours du syndrome néphrotique ;

c) hypo-albuminémie au cours des cirrhoses, des entéropathies exsudatives, des syndromes néphrotiques ;

d) hypo- ou a-gammaglobulinémie de certains déficits immunitaires.

3. *Maladies du foie*. Elles entraînent une augmentation des gamma-globulines, en particulier :

a) dans les hépatites aiguës (élévation modérée) ;

b) dans les hépatites chroniques, notamment l'hépatite auto-immune (élévation très importante, souvent supérieure à 2 fois la normale) ;

c) dans les cirrhoses, notamment alcoolique : l'augmentation des gamma-globulines déborde sur la zone des bêta-globulines (« bloc » bêta-gamma).

VIROLOGIE DES HÉPATITES

Voir Hépatites virales, p. 1581.

ALPHA-FŒTOPROTÉINE

Protéine normale du sang fœtal qui disparaît du sérum 2 à 4 semaines après la naissance et est normalement présente en très faible quantité chez l'enfant et chez l'adulte. Elle réapparaît dans le sérum en quantité importante (du fait d'une dérépression de sa synthèse) en cas de carcinome hépatocellulaire, de tératomes malins, plus rarement au cours d'autres tumeurs malignes (cancer du pancréas ou des voies biliaires) ou au cours d'hépatites virales aiguës ou chroniques (régénération).

Résultats

1. Normalement, concentration inférieure à 20 ng/ml.
2. L'alpha-fœtoprotéine est supérieure à 250 ng/ml dans environ 60 à 80 % des cas de carcinome hépatocellulaire, dans environ 20 % des cas de tératomes malins chez l'adulte (testiculaires ou ovariens).
3. Une élévation modérée (20 à 200 ng/ml) peut être observée en cas d'hépatite virale aiguë, d'hépatite chronique ou de cirrhose sans carcinome hépatocellulaire, dans certains cas de cancers digestifs (pancréas, voies biliaires, côlon, notamment en cas de métastases hépatiques).
4. L'alpha-fœtoprotéine est également élevée au cours de la grossesse dans le sérum maternel, et en cas de malformations congénitales (anencéphalie, hydrocéphalie, spina-bifida) dans le liquide amniotique (voir Amniocentèse, p. 1737).

ANTICORPS ANTI-MITOCHONDRIAUX

Anticorps sans spécificité d'organe détectés par immunofluorescence sur homogénats d'organes (thyroïde, estomac, rein) ou par western-blot ou test ELISA. Il existe plusieurs anticorps : a) anti-M1 (syphilis) ; b) anti-M2 (dirigés contre des composants de la pyruvate déshydrogénase mitochondriale), plus rarement anti-M4, -M8, -M9 (cirrhose biliaire primitive) ; c) anti-M5 (certaines collagénoses) ; d) anti-M6 (hépatite à l'iproniazide).

Résultats

L'utilité principale de ce test est, en présence d'une cholestase chronique, de faire le diagnostic de cirrhose biliaire primitive : le test est positif pour les anti-M2 dans 94 à 98 % des cas de cette affection.

Le test est également positif (taux faible) dans 5 à 10 % des cas d'hépatite auto-immune. Il peut être également positif dans certains cas d'hépatite médicamenteuse (halothane).

ANTICORPS ANTI-MICROSOMES

Syn : anti-réticulum endoplasmique. Anticorps non spécifiques d'organe réagissant avec le réticulum endoplasmique de foie et de rein (LKM : *liver-kidney microsomes*).

Résultats

1. LKM-1 : trouvés au cours des hépatites auto-immunes de type 2 ; dirigés contre le cytochrome P450 2D6.
2. LKM-2 : trouvés au cours des hépatites aiguës et chroniques dues à l'acide tiénilique (diurétique retiré du commerce) ; dirigés contre le cytochrome P450 2C2.
3. LM : trouvés au cours des hépatites médicamenteuses à la dihydralazine.

ANTICORPS ANTI-MUSCLE LISSE

Anticorps dirigés contre certains constituants du cytosquelette, notamment l'actine.

Résultats

- Des titres significatifs sont observés dans les affections suivantes :
- a) les hépatites auto-immunes de type 1 ;

- b) certaines hépatites médicamenteuses : clométacine, alpha-méthyl-dopa, nitrofurantoïne, papavérine ;
- c) dans 10 à 20 % des cas de cirrhose biliaire primitive.

CHOLANGIO-PANCRÉATOGRAPHIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

Syn : cholangio-IRM, bili-IRM. Visualisation des voies biliaires et pancréatiques au cours d'une imagerie par résonance magnétique. La bile et le suc pancréatique donnent une image des voies biliaires et pancréatiques sans avoir recours à un produit de contraste.

Indications

1. Obstruction de la voie biliaire principale : voies biliaires dilatées et mise en évidence de calculs (sensibilité : 70 à 90 %) ou d'une tumeur.
2. Cholangites sclérosantes : irrégularités des voies biliaires, à un stade déjà évolué (voir p. 645).
3. Pancréatite chronique et tumeurs du pancréas.

CHOLANGIO-PANCRÉATOGRAPHIE RÉTROGRADE ENDOSCOPIQUE

Opacification des voies biliaires au moyen d'un cathéter introduit dans la papille au cours d'une fibroscopie duodénale.

Technique et résultats

Sous anesthésie générale, duodénoscopie et introduction d'un cathéter par la papille pour injection rétrograde du produit de contraste. Opacification du canal de Wirsung, du canal cholédoque et des voies biliaires intrahépatiques. L'examen est surtout effectué lorsqu'une *sphinctérotomie endoscopique* est envisagée (en cas de calculs biliaires ou de pancréatite aiguë) ou lors de la mise en place d'une prothèse biliaire (en cas de tumeur inopérable).

Incidents et accidents

Risque d'angiocholite (antibiothérapie préventive indispensable), de pancréatite aiguë.

CHOLANGIOGRAPHIE TRANSHÉPATIQUE

Opacification des voies biliaires au moyen d'une aiguille fine (aiguille de Chiba) introduite par voie transcutanée dans une voie biliaire intrahépatique. Tend à être remplacée par la cholangio-IRM.

Technique et résultats

Introduction de l'aiguille par ponction sous anesthésie locale ou générale. Une opacification des voies biliaires peut être obtenue dans environ 70 % des cas lorsque les voies biliaires ne sont pas dilatées, et dans plus de 90 % des cas lorsque les voies biliaires sont dilatées.

Indications

Depuis l'introduction de la cholangio-IRM, l'examen est surtout utilisé pour le drainage des voies biliaires ou la mise en place d'une prothèse si une tumeur des voies biliaires est inopérable.

Contre-indication

Troubles de l'hémostase (risque d'hémopéritoine).

Incidents et accidents

Des douleurs de l'hypochondre droit sont souvent notées. Les complications majeures sont le cholépéritoine, l'hémopéritoine et l'angiocholite. En cas d'obstruction biliaire démontrée, indication opératoire rapide.

LAPAROSCOPIE

Syn : coelioscopie. Examen du contenu de la cavité abdominale au moyen d'un endoscope introduit à travers la paroi, sous anesthésie générale, après création d'un pneumopéritoine. L'examen peut être complété par une biopsie du foie.

Indications

1. En hépatologie, la laparoscopie a été pratiquement remplacée par l'échotomographie. Elle reste indiquée :

- a) en cas d'ascite inexpliquée (elle permet un examen et une biopsie du péritoine) ;
- b) dans les périhépatites (notamment à *Chlamydia trachomatis*) ;
- c) dans certains cas (rares) de tumeurs du foie.

2. La laparoscopie est en revanche de plus en plus souvent utilisée pour réaliser une cholécystectomie et de nombreuses autres interventions abdominales.

CHOLENDOSCOPIE BILIO-PANCRÉATIQUE

Sous anesthésie générale, introduction par la bouche d'un endoscope muni d'une sonde échographique. Permet un examen précis des voies biliaires en aval de la convergence des canaux hépatiques, de la tête du pancréas et des canaux pancréatiques. Peut être couplée à une biopsie à l'aiguille fine.

Indications

- 1. Lithiase de la voie biliaire principale non visible à l'échographie standard ou à la cholangio-IRM.
- 2. Suspicion de tumeur de la voie biliaire ou des canaux pancréatiques (notamment des lésions kystiques qui peuvent être biopsiées).
- 3. Pancréatite chronique.
- 4. En dehors des maladies biliaires ou pancréatiques : tumeurs des surrénales, tumeurs rétro-péritonéales, lésions du médiastin, notamment œsophagiennes.

BIOPSIE DU FOIE (À L'AIGUILLE)

Prélèvement d'un fragment de tissu hépatique pour examen histologique. Le prélèvement peut être effectué selon plusieurs procédés : a) par ponction trans-pariétale sous anesthésie locale. Le geste est fait le plus souvent sous repérage échographique, indispensable pour faire la biopsie d'une lésion focale ; b) par voie transveineuse, après cathétérisme de la veine jugulaire externe et d'une veine sus-hépatique ; c) beaucoup plus rarement sous laparoscopie.

Indications

- 1. Diagnostic d'une hépatomégalie, en l'absence d'ictère (cirrheses, stéatoses, stéato-fibroses).
- 2. Diagnostic des hépatites chroniques (voir p. 634).

3. Diagnostic d'une cholestase intrahépatique (hépatite virale cholestatique, hépatite médicamenteuse).

4. Diagnostic des tumeurs du foie, des localisations hépatiques d'hémopathies, des granulomatoses hépatiques.

Contre-indications

1. Désordre de l'hémostase (allongement du temps de saignement, thrombopénie inférieure à 60 000/ μ l, allongement du temps de Quick) ; on peut, dans ce cas, avoir recours à la biopsie par voie transjugulaire.

2. Suspicion de kyste hydatique (risque de choc anaphylactique).

3. Tumeur hypervascularisée (risque d'hémorragie).

4. Il est recommandé de ne pas biopsier un carcinome hépatocellulaire dont le diagnostic peut être fait par d'autres moyens (imagerie, augmentation de l'alpha-fœtoprotéine supérieure à 250 ng/ml), en raison du risque de dissémination et d'ensemencement de la paroi par des cellules tumorales.

5. Obstruction complète de la voie biliaire principale (risque de cholépéritoine).

6. Suspicion d'amylose (risque d'hémopéritoine et de rupture du foie).

ARTÉRIOGRAPHIE CÉLIAQUE ET MÉSÉNTÉRIQUE SUPÉRIEURE

Injection de produit de contraste dans le tronc cœliaque (opacification des artères hépatique, splénique, coronaire stomacique) ou l'artère mésentérique supérieure.

1. Au temps parenchymateux, opacification du foie, de la rate et de l'estomac.

2. Au temps de retour veineux, opacification de la veine splénique, de la veine mésentérique supérieure et de la veine porte.

Indications

Avant une intervention chirurgicale sur le foie (exérèse d'un carcinome hépatocellulaire ou d'une tumeur des voies biliaires, hépatectomie, transplantation hépatique), elle permet de visualiser la vascularisation artérielle et veineuse hépatique avant l'intervention lorsque l'IRM est insuffisante.

Explorations gastro-entérologiques

par J.-C. Rambaud

IMAGERIE DIGESTIVE

Opacifications

1. Le transit baryté œsophagien et gastroduodénal, le lavement baryté, en simple ou en double contraste, ne sont plus pratiqués qu'en cas de contre-indication, de refus ou du caractère incomplet de l'endoscopie, ou encore en certaines situations d'urgence, où la baryte est remplacée par la Gastrografine.

2. Seul le transit baryté du grêle, par ingestion de 600 ml de Micropaque ou par entéroclyse, en simple ou double contraste, est encore pratiqué en première intention, mais de moins en moins du fait des progrès de l'imagerie en coupes.

Échographie abdominale

Outre l'exploration du foie, des voies biliaires, du pancréas et de la rate, l'échographie est un bon moyen de dépistage dans les affections digestives suivantes :

1. Recherche d'adénopathies ou de masses abdominales, épanchements et collections ; appréciation de l'aspect du mésentère, du péritoine.

2. Détection des tumeurs de plus de 5 à 6 cm du tube digestif.

3. L'échographie complétée par une exploration en mode Doppler des premiers centimètres du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure détecte les sténoses ostiales des vaisseaux digestifs en cas de suspicion d'insuffisance mésentérique chronique.

4. Grâce à l'utilisation de sondes à haute fréquence, l'étude séméiologique fine des parois digestives est possible.

5. Pour le diagnostic des affections chirurgicales aiguës chez l'adulte, le scanner est plus performant que l'échographie.

Tomodensitométrie hélicoïdale

Elle occupe une place croissante pour le diagnostic des maladies du tube digestif. Elle précise ou complète les données d'une échographie antérieure sur laquelle elle a l'avantage d'être moins opérateur-dépendante et de ne pas être gênée par les gaz digestifs. Elle est actuellement de plus en plus pratiquée en première intention. L'exploration des organes digestifs nécessite leur opacification, soit par un agent de contraste (agent hydrosoluble, mannitol) ingéré couplée à l'injection intraveineuse d'un produit de contraste iodé, soit par la technique de

l'entéroscanner. Celui-ci nécessite la perfusion jéjunale sous ballon occlusif d'1,5 litre d'eau. Il tend à devenir l'examen de débrouillage des maladies du grêle.

La technique d'exploration du côlon dépend de l'indication clinique. En cas de situation aiguë, l'opacification par voie basse par un agent hydrosoluble ou de l'eau est préférée. Pour le dépistage des polypes et des cancers coliques, la *coloscopie virtuelle* semble aussi performante que la coloscopie pour les lésions supra-centimétriques. Elle requiert la même préparation que la coloscopie, associée à un marquage des résidus stercoraux par de la baryte et utilise l'air ou du CO₂ comme contraste intracolique. Les images obtenues par tomодensitométrie ou IRM sont reconstruites en deux ou trois dimensions, avec possibilité de navigation endocolique et soustraction des selles.

Imagerie par résonance magnétique

Elle reprend globalement, grâce aux perfectionnements techniques, les indications de la tomодensitométrie, avec l'avantage de l'absence d'irradiation et la possibilité d'acquisitions multiplans.

Ses indications privilégiées actuelles sont les abcès et fistules, et notamment les lésions ano-périnéales complexes ou multi-opérées de la maladie de Crohn, ou cryptogénétiques. Mais grâce à l'avènement des séquences ultra-rapides et d'agents de contraste oraux biphasiques, l'exploration du grêle par la technique de l'entéro-IRM est désormais possible. L'étude de la statique pelvienne par défécographie-IRM ainsi que le staging loco-régional du cancer du rectum font également partie des progrès de l'IRM en pathologie du tube digestif.

ENDOSCOPIES DIGESTIVES

L'exploration endoscopique du tractus digestif utilise désormais des appareils souples avec un système de fibres optiques et de vidéotransmission des images (vidéo-endoscopes). Des canaux opérateurs permettent diverses manœuvres instrumentales et notamment des biopsies à visée diagnostique et différents gestes thérapeutiques. L'utilisation de colorants vitaux facilite l'observation, les biopsies et l'exérèse (mucosectomie) de certaines lésions. Alors que l'endoscopie dite de haute performance ne fait que faciliter l'observation des lésions, l'endoscopie dite de magnification (zoom) est l'équivalent de la stéréomicroscopie et permet l'étude de l'orifice des glandes des muqueuses (*pit pattern*). De nouvelles techniques, basées sur des systèmes de télétransmission d'image, offrent de très intéressantes perspectives de développement.

Méthodes

L'endoscopie haute peut se pratiquer sous simple anesthésie locale. La coloscopie s'effectue souvent sous anesthésie (neuroleptanalgie). L'anesthésie est systématique pour l'écho-endoscopie, l'entéroscopie et l'endoscopie bilio-pancréatique.

1. *Endoscopie œsogastroduodénale*. Elle utilise surtout des appareils à vision axiale. Toutefois, les endoscopes à vision latérale sont nécessaires pour l'étude et le cathétérisme de la papille duodénale.

2. *Entéroscopie*. L'entéroscopie poussée explore une partie du jéjunum (voie antérograde), et/ou de l'iléon (voie rétrograde). L'entéroscopie « tractée » par à un système de ballonnets gonflables se subs-

titue progressivement à l'entéroscopie poussée car elle permet une exploration beaucoup plus complète de l'intestin grêle.

3. *Endoscopie rectocolique*. Elle utilise un rectoscope rigide (25 cm), un rectosigmoïdoscope souple (60 cm), ou enfin un coloscope, qui permet l'exploration de la totalité du côlon et, si nécessaire, celle de l'iléon terminal.

4. *Écho-endoscopie*. Elle a acquis une place de premier plan pour l'exploration des affections biliaires et pancréatiques. Elle permet une étude fine l'extension des lésions tumorales du tube digestif, des ponctions biopsies dirigées permises par la mise au point, à côté des écho-endoscopie classique rotative, de l'écho-endoscopie sagittale avec érecteur.

5. *Endoscopie interventionnelle* (voir p. 141).

6. *Capsule endoscopique*. Il s'agit d'un système miniaturisé d'acquisition et de transmission des images, contenu dans une capsule de la taille d'une grosse gélule. Dès son ingestion et pendant environ 8 heures, elle transmet des images à un système de stockage (disque dur portable). Cette exploration est très performante pour le diagnostic des lésions de l'intestin grêle, en particulier pour les saignements digestifs obscurs, c'est-à-dire inexpliqués par les explorations endoscopiques et radiologiques conventionnelles. Des progrès techniques en cours de validation devraient permettre l'exploration du tractus digestif supérieur, et surtout, du côlon.

Contre-indications

Les contre-indications de l'endoscopie digestive sont rares et le plus souvent temporaires (insuffisance respiratoire ou cardiaque sévère, agitation ou trouble de la conscience, perforations, occlusions). Le risque anesthésique doit obligatoirement faire l'objet d'une évaluation préalable au geste. Toute suspicion de maladie de Creutzfeld-Jakob est une contre-indication à l'endoscopie (impossibilité de stérilisation du matériel).

Incidents et accidents

Une bonne maîtrise technique réduit la fréquence des accidents : perforations, pneumopathies par inhalation de liquide gastrique, troubles du rythme cardiaque, hémorragie digestive, bactériémies, endocardites. Les enquêtes récentes révèlent environ un décès pour 5 000 endoscopies. Les accidents liés à des gestes thérapeutiques, non comptabilisés dans ces chiffres, sont rares, surtout si l'on tient compte du terrain souvent défavorable sur lequel ils sont généralement effectués.

La plupart des complications infectieuses surviennent sur des terrains favorisants (valvulopathies, prothèses vasculaires, neutropénie) et peuvent être prévenues par une antibiothérapie. Le risque de contamination du malade par un agent exogène (bactérie, virus ou parasite, prion) est désormais maîtrisé par les règles très strictes de nettoyage et de désinfection des endoscopes actuellement en vigueur et par la généralisation du matériel à usage unique.

EXPLORATION FONCTIONNELLE DE LA MOTRICITÉ DIGESTIVE

I. MOTRICITÉ ŒSOPHAGIENNE

Techniques

1. *Manométrie œsophagienne*. Elle étudie la motricité de l'œsophage à l'aide de cathéters perfusés par de l'eau et reliés à des capteurs de pression externes. La sonde est poussée dans l'estomac, puis remontée lentement pour étudier successivement le sphincter inférieur de l'œsophage (pression basale et relaxation), le péristaltisme œsophagien et, le sphincter supérieur de l'œsophage. Une technique plus onéreuse de manométrie à haute résolution est actuellement en cours de validation. Réalisée à l'aide de microcapteurs de pression incorporés dans la sonde, elle permet une étude plus simple et plus fiable de la motricité œsophagienne.

2. *pH-métrie œsophagienne*. Elle a pour but de détecter des reflux acides pathologiques et d'établir un lien les symptômes. Une sonde, munie d'un capteur de pH, est placée dans l'œsophage et reliée à un boîtier d'enregistrement permettant un recueil des informations sur 24 heures. Des systèmes de sonde « largable » évitant une intubation prolongée et permettant des mesures sur 48 heures sont disponibles.

Indications

1. La manométrie œsophagienne est réalisée en cas de dysphagie non lésionnelle (endoscopie normale). Sa place dans l'exploration des douleurs thoraciques angineuses est plus discutée et doit toujours se situer après les explorations cardiaques.

2. La pH-métrie permet le diagnostic des formes atypiques de reflux gastro-œsophagien, mais tend à être supplantée par le traitement médical d'épreuve et, dans les cas les plus difficiles, par l'*impédancemétrie*, technique de détection des reflux acides et non acides.

II. MOTRICITÉ GASTRIQUE

Techniques

1. La *scintigraphie gastrique* consiste à suivre, à l'aide d'une gammacamera, l'évacuation gastrique des liquides et des solides d'un repas marqué.

2. Les *méthodes radiologiques* peu fiables et les méthodes d'intubation trop complexes ont été abandonnées.

3. Des *méthodes échographiques* ou par *test respiratoire* (cinétique d'apparition et de disparition dans l'air expiré d'un isotope stable ingéré avec un repas), moins fiables mais plus accessibles que la scintigraphie, peuvent être utilisées.

Indications

L'exploration de la motricité gastrique est réservée à des cas exceptionnels de dyspepsie rebelles aux traitements symptomatiques usuels et retentissant sur l'état général, qu'il s'agisse de formes idiopathiques ou secondaires à une neuropathie végétative.

III. MOTRICITÉ INTESTINALE

Techniques et indications

1. *Test au carmin*. Il mesure le temps d'apparition et de disparition du colorant dans les selles après son ingestion au cours d'un repas. En pratique, il n'est utilisé que pour faire la preuve du caractère moteur d'une diarrhée (temps d'apparition < 6 heures).

2. *Test aux marqueurs radio-opaques*. Le sujet ingère chaque jour pendant 6 jours des granules radio-opaques qui sont localisées et comptées dans chaque segment colique sur un cliché radiologique d'abdomen sans préparation pris le 7^e jour du test. Ce test est utilisé dans les constipations sévères et réfractaires au traitement pour objectiver, quantifier et situer un éventuel ralentissement du transit colique.

3. *Test respiratoire au lactulose*. Il mesure le temps d'apparition dans l'air expiré de l'hydrogène produit par fermentation de ce disaccharide non absorbable dès son arrivée dans le côlon. Il faut utiliser une dose faible (10 g), pour éviter l'accélération artificielle du transit du grêle par la charge osmotique. L'utilité de ce test de mesure du temps de transit dans l'intestin, grêle est essentiellement pharmacologique. Il en est de même de la scintigraphie intestinale qui consiste à quantifier la progression d'un marqueur du repas dans l'intestin grêle et le côlon.

4. *Manométrie jéjunale*. Elle étudie la motricité de l'intestin grêle à l'aide d'une sonde à plusieurs cathéters perfusés et reliés à des capteurs de pression externes. Au cours de l'examen prolongé pendant au moins 6 heures sont étudiés le complexe moteur interdigestif ainsi que la réponse motrice au repas et à certains agents pharmacologiques. Cet examen, pénible pour les patients et fastidieux dans son interprétation, est réservé à l'exploration des pseudo-obstructions intestinales chroniques de l'intestin grêle. La manométrie colique repose sur le même principe, mais la sonde est placée de façon antérograde ou rétrograde dans le côlon. Cette technique est utilisée de façon exceptionnelle pour la prise en charge des atonies coliques.

IV. MOTRICITÉ ANORECTALE

Techniques et indications

1. La *manométrie anorectale* étudie la fonction d'exonération au moyen d'une sonde à cathéters perfusés reliés à des capteurs de pression externes et munie de ballonnets permettant de distendre l'ampoule rectale. Sont étudiés, la pression du sphincter anal (au repos et lors de contractions volontaires), le réflexe recto-anal inhibiteur en réponse à la distension rectale, la sensibilité rectale à la distension (volume de 1^{re} sensation et volume maximum tolérable) et la relaxation du sphincter externe de l'anus lors d'une manœuvre d'expulsion d'un ballonnet. Cette exploration est utilisée dans les constipations terminales, rebelles au traitement médical.

2. Le *test de continence aux liquides et l'électromyographie* ne sont que très rarement utilisés.

EXPLORATION FONCTIONNELLE DES SÉCRÉTIONS GASTRO-PANCRÉATIQUES

I. MESURE DE LA SÉCRÉTION GASTRIQUE PAR TUBAGE

Elle ne se pratique plus que dans quelques centres spécialisés.

Indications

Son intérêt clinique s'est considérablement amoindri, qu'il s'agisse de l'étude comparative de la sécrétion acide sous stimulation vagale (hypoglycémie insulinaire) et par la pentagastrine pour affirmer le caractère incomplet d'une vagotomie ou de l'augmentation paradoxale de la sécrétion acide sous sécrétine pour confirmer un diagnostic de syndrome de Zollinger et Ellison.

II. GASTRINÉMIE BASALE ET SOUS SÉCRÉTINE

Indications

Diagnostic du syndrome de Zollinger et Ellison : la gastrinémie basale n'y est pas toujours élevée, sans doute en raison de la pluralité des formes moléculaires de l'hormone circulante. L'augmentation paradoxale de la gastrinémie sous sécrétine est un signe très sensible et spécifique permettant de distinguer ce syndrome des autres causes d'hypersécrétion acide (ulcère duodénal hypersécrétant, antrum retenu).

III. EXPLORATION FONCTIONNELLE DE LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE

L'exploration directe par intubation duodénale n'est plus réalisée du fait des progrès de l'imagerie pancréatique.

Techniques

1. Le dosage de l'élastase fécale est un test sensible d'insuffisance pancréatique externe.
2. La preuve de l'origine pancréatique d'une stéatorrhée peut être apportée par le test Lundh avec dosage de la lipase dans le chyme jéjunale recueilli par intubation après ingestion d'un repas liquide riche en graisses.

EXPLORATION FONCTIONNELLE DE L'ABSORPTION INTESTINALE

L'absorption intestinale comporte, d'une part, l'hydrolyse (ou digestion) des nutriments complexes dans la lumière ou la paroi intestinale et, d'autre part, la traversée de l'intestin grêle par les produits de cette hydrolyse et leur pénétration dans l'organisme par voie portale ou lymphatique. Certains tests explorent électivement l'une ou l'autre de ces deux étapes, d'autres les étudient globalement.

I. EXPLORATIONS « STATIQUES »

Certaines modifications biologiques sanguines et urinaires peuvent révéler des états de carence, et sont des témoins indirects et rarement spécifiques de la malabsorption de certains nutriments. Lorsque l'on suspecte une malabsorption, les examens suivants sont utiles :

1. *Hémogramme* pour rechercher une anémie microcytaire (carence en fer) ou macrocytaire (carence en acide folique et/ou vitamine B₁₂) ou dimorphe.

2. *Dosage des folates sériques* et de la *vitamine B₁₂ sérique* pour détecter des carences frustes ou débutantes avec hémogramme encore normal.

3. *Cholestérolémie* dont la baisse peut témoigner d'une malabsorption lipidique.

4. *Hypoprotidémie* et *hypoalbuminémie* qui peuvent indiquer une malabsorption ou une exsudation protéique.

5. *Hypocalcémie* qui évoque une carence en vitamine D.

6. Allongement du *temps de Quick* avec baisse des facteurs vitamine K dépendants (II, VII, X) contrastant avec un facteur V normal.

II. DOSAGE DES GRAISSES FÉCALES

Technique

Ce dosage nécessite le recueil complet des selles pendant 3 jours consécutifs, la connaissance précise et la stabilité des ingesta dans les 3 jours qui précèdent le recueil des selles et pendant ce dernier.

Interprétation

Normalement, le coefficient d'absorption des graisses est supérieur à 94 %. Il y a donc stéatorrhée chez l'adulte lorsque les graisses fécales, exprimées en acide stéarique, sont supérieures à 21 mmol/24 h (environ 6 g) pour un apport oral journalier voisin de 100 g de graisses. Néanmoins, certaines diarrhées hydriques (voir p. 547) peuvent comporter une augmentation modérée des graisses fécales (< 14 g/j).

III. EXPLORATIONS DYNAMIQUES

Techniques et résultats

1. *Test au D-xylose*. Explore l'absorption intestinale des sucres en mesurant la concentration sérique du xylose 2 heures après son ingestion. Celle-ci doit normalement atteindre ou dépasser 1,7 mmol/l. Le test est perturbé en cas de lésion muqueuse avec atrophie villositaire ou en cas de colonisation bactérienne du grêle proximal. Ce test, pourtant très sensible, est actuellement peu utilisé.

2. *Test de Schilling*. De la vitamine B₁₂ marquée par un isotope radioactif est ingérée après saturation de l'organisme par une injection intramusculaire de 1 000 µg de vitamine B₁₂ froide. Une baisse de la radioactivité urinaire traduit un déficit en facteur intrinsèque gastrique (maladie de Biermer), une atteinte de l'iléon terminal, ou plus rarement une colonisation bactériologique du grêle ou une insuffisance pancréatique exocrine.

IV. TESTS RESPIRATOIRES À L'HYDROGÈNE

Principe

Ces tests sont basés sur la particularité de l'hydrogène (H₂) expiré qui ne peut provenir, chez l'homme, que du métabolisme bactérien anaérobie de substrats fermentescibles. En cas de colonisation bactérienne de l'intestin grêle proximal, les bactéries fermentent rapidement le glu-

cide ingéré et l'H₂ expiré s'élève précocement. En cas de malabsorption d'un sucre normalement digestible, l'H₂ s'élève dans l'air expiré plus tardivement (après l'arrivée du sucre dans le côlon et sa fermentation par les bactéries coliques).

Technique et indications

1. Le test au *D-glucose* (50 g) possède une bonne sensibilité et une bonne spécificité pour le dépistage des colonisations bactériennes du grêle proximal.

2. Le test au *lactose* (50 g) est l'examen le plus sensible et spécifique pour le dépistage des malabsorptions du lactose secondaires à un déficit isolé en lactase. En cas de doute sur l'existence d'une carence non spécifique en lactase (atrophie villositaire), le test respiratoire peut être répété avec un mélange de 25 g de glucose et de 25 g de galactose.

Après ingestion du glucide choisi, la concentration de l'H₂ dans l'air expiré est mesurée toutes les 30 minutes pendant 2 heures et comparée aux taux le plus bas mesuré avant le test.

Causes d'erreur

Peuvent être source d'erreur une accélération du transit du grêle (réduite par l'administration préalable de codéine), l'absence naturelle, par un traitement antibiotique ou par une préparation colique récente de la production d'H₂ par la flore intestinale.

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE DE LA FLORE JÉJUNALE

Technique

L'étude bactériologique qualitative et quantitative de la flore jéjunale est réalisée habituellement sur du liquide prélevé à jeun, par siphonnage doux, selon la méthode du tubage non protégé (les orifices distaux de la sonde ne sont pas occultés pendant sa progression), au niveau de la première anse jéjunale (repérage radiologique). Les cultures sont effectuées parallèlement en aérobie et en anaérobie (des précautions sont nécessaires pour éviter au maximum le contact avec l'oxygène de l'air lors du prélèvement), le plus tôt possible après le prélèvement. On ensemence d'une part le liquide pur, non dilué, et d'autre part une série de dilutions décimales de ce liquide sur une batterie de milieux de culture sélectifs et non sélectifs. Ceci permet, outre l'inventaire de la flore jéjunale, de numérer chacune des bactéries isolées. Le résultat de l'étude quantitative est exprimé en nombre de bactéries par ml de liquide jéjunal. Cette méthode de cultures est en cours de remplacement par la biologie moléculaire étudiant l'ARN 16S.

Résultats

1. Chez l'Européen normal, les numérations n'excèdent pas, en règle générale, 10⁴ bactéries/ml. La flore comporte essentiellement des bactéries d'origine oropharyngée : streptocoques, lactobacilles et quelques entérobactéries et bactéroïdes.

2. Au cours du syndrome de colonisation bactérienne intrajéjunale avec malabsorption, le nombre des bactéries dépasse 10^7 germes/ml. Parallèlement, la flore s'enrichit d'entérobactéries ainsi que de bacilles Gram négatif et Gram positif anaérobies stricts à concentrations élevées.

3. Les autres affections de l'intestin grêle, outre une augmentation globale de la flore, plus inconstante et moins importante que dans le groupe précédent, sont parfois caractérisées par une modification qualitative de celle-ci, avec une ou deux bactéries dominantes.

Indications

Une telle étude, lourde et onéreuse, n'est justifiée qu'en cas de positivité d'un test indirect (voir Tests respiratoires, p. 1673). De plus, la normalisation rapide des tests indirects et des symptômes sous antibiotiques oraux suffit à apporter la preuve de la pullulation bactérienne et de son implication clinique.

DÉTECTION DES PERTES DIGESTIVES DE PROTÉINES PLASMATIQUES

Les pertes digestives des protéines plasmatiques sont évaluées par la clairance de l'alpha-1-antitrypsine. Cette protéine a la particularité de résister aux protéases pancréatiques et bactériennes. Elle peut donc servir de marqueur endogène des pertes intestinales de protéines plasmatiques (entéropathie exsudative).

Technique

Les selles sont recueillies en totalité pendant 3 jours consécutifs et un prélèvement sanguin est effectué pendant la même période. L'alpha-1-antitrypsine est dosée dans le sérum et les selles, et le résultat exprimé sous forme de clairance (débit fécal journalier de la protéine/concentration plasmatique).

Interprétation

La perte plasmatique fécale est normalement inférieure à 15 ml/24 h. Cette protéine étant détruite par la pepsine en milieu acide ($\text{pH} < 3,5$), la recherche d'une gastropathie exsudative nécessite la répétition du test sous inhibiteur de la pompe à protons.

EXAMEN DES SELLES

I. RECHERCHE DES PARASITES

Voir Examen des matières fécales, p. 1621.

II. COPROCULTURE

Voir Coproculture, p. 1554.

III. RECHERCHE DU SANG DANS LES SELLES

La recherche de sang dans les selles, basée sur la détection de l'activité peroxydasique de l'hémoglobine, n'a aucun intérêt diagnostique en raison de ces mauvaises performances. En revanche, cette recherche est utile dans le cadre de campagnes de dépistage et de prévention du cancer colique.

Le test Hémocult est particulièrement adapté à cette indication. Le sujet dépose lui-même 3 jours de suite, à l'aide d'une spatule, deux échantillons de selle sur du papier-filtre imprégné de gaïac. Les échantillons sont adressés au laboratoire, qui révèle le test avec une solution de peroxyde d'hydrogène stabilisé sans réhydratation. Le sujet doit éviter les médicaments contenant de la vitamine C (faux négatifs) ou du fer et les médicaments susceptibles d'induire un saignement digestif (anti-inflammatoires non stéroïdiens, acide acétylsalicylique).

Des tests immunologiques de dépistage de l'hémoglobine fécale ont été mis au point, mais doivent être validés.

IV. AUTRES DOSAGES

1. La mesure des concentrations des cations Na^+ et K^+ de l'eau extracellulaire (centrifugation) fécale permet de classer les diarrhées hydriques.

a) La diarrhée est de type sécrétoire quand l'osmolarité de l'eau fécale, calculée à partir des concentrations de Na^+ et K^+ (en multipliant par deux la somme de leur concentration en mmol/l), est proche de l'osmolarité théorique (300 mmol/kg), avec un « trou » osmolaire inférieur à 50 mmol/l.

b) Une diarrhée osmotique ou une accélération du transit colique sont en cause lorsqu'existe un trou osmolaire de plus de 120 mmol/l.

2. Lorsqu'on soupçonne une diarrhée factice (ajout d'eau ou d'urines), il convient de mesurer l'osmolarité réelle de l'eau extracellulaire fécale qui ne peut physiologiquement être inférieure à 300 mmol/kg.

3. La recherche d'une prise clandestine de laxatifs impose, selon les cas, la détection dans les selles et/ou les urines des anthraquinones, de la phénolphthaléine, du bisacodyl et de leurs métabolites (diarrhée sécrétoire), des phosphates, sulfates (test au chlorure de baryum), du magnésium (diarrhée osmotique).

EXPLORATIONS ISOTOPIQUES DIGESTIVES

I. VIDANGE GASTRIQUE

Voir Exploration fonctionnelle de la motricité digestive, p. 1670.

II. HÉMORRAGIES DIGESTIVES

1. La *scintigraphie au technétium 99m* ou aux hématies préalablement marquées par cet isotope a été proposée pour localiser le saignement et surtout affiner les indications de l'artériographie en urgence. Son manque de précision, les difficultés de sa réalisation dans des conditions d'urgence et les progrès des explorations endoscopiques (entéroscopie et capsule endoscopique) ont contribué à son déclin.

2. La *scintigraphie au pertechnétate de technétium* (TcO_4^-) a pour but la détection de muqueuse gastrique hétérotopique qui tapisse un diverticule de Meckel, ou beaucoup plus rarement, une duplication intestinale. Des images scintigraphiques sont effectuées après injection intraveineuse du traceur. Cet examen est très performant pour le diagnostic étiologique d'une hémorragie digestive secondaire à un diverti-

cule de Meckel. Il doit être systématique en présence d'une hémorragie digestive du sujet jeune non expliquée par les explorations endoscopiques.

III. TUMEURS ENDOCRINES

Principe et technique

Les tumeurs endocrines et leurs métastases peuvent exprimer des récepteurs à la somatostatine. Le traceur utilisé est la ^{111}In -DTPA-D-Phenyl-octréotide (^{111}In -pentatréotide) injecté par voie intraveineuse. Des images de 10-15 minutes sont réalisées sur l'abdomen 4 heures après l'injection. À 24 heures, des images centrées sur la tête et le cou, le thorax, l'abdomen sont réalisées. Des images tardives sur l'abdomen permettent d'écarter une accumulation digestive physiologique du marqueur. Des tomographies sont pratiquées à 24 heures pour localiser exactement une lésion.

Indication

Cette exploration est réalisée en cas de suspicion de tumeur endocrine (carcinoïde, gastrinome, autres tumeurs insulaires) non visualisées par l'imagerie conventionnelle ou dans le cadre de leur bilan d'extension.

Interprétation

Les tumeurs apparaissent comme un foyer hyperfixant. La sensibilité est de 70 à 100 % et des tumeurs de moins de 5 mm peuvent être détectées.

DÉTECTION DES TUMEURS DIGESTIVES PAR CAMÉRA À POSITONS

Principe

Voir Tomographie par émissions de positons, p. 1761.

Indications

La place de cette technique n'est pas encore parfaitement définie.

1. Dans le cancer de l'œsophage, elle est utilisée pour l'évaluation pré-thérapeutique du statut ganglionnaire et métastatique et pour affiner les indications opératoires.

2. Dans le cancer du côlon, elle permet le diagnostic des récidives locales et métastatiques occultes (suspectées cliniquement ou par l'élévation d'un marqueur, mais non confirmées par l'imagerie classique).

3. Elle semble utile au diagnostic précoce des cholangiocarcinomes et au bilan d'extension de certaines tumeurs rares (tumeurs endocrines, tumeurs stromales gastro-intestinales).

Tsunami

Explorations uro-néphrologiques

par A. Servais et M. Zerbib

CLAIRANCE DE LA CRÉATININE

Mesure le débit de filtration glomérulaire.

Méthodes

1. Classique

Elle répond à la formule :

$$C = \frac{UV}{P}$$

(C = clairance ; U = concentration urinaire de créatinine ; V = débit urinaire [ml/min] ; P = concentration plasmatique de créatinine).

Sa mesure nécessite un recueil des urines de 24 heures.

2. Cockcroft et Gault

Il est possible d'estimer la clairance de la créatinine par une formule qui ne nécessite pas de recueil d'urine :

$$C = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times K}{\text{créatinine } (\mu\text{mol/l})}$$

(K = 1,23 pour l'homme ; 1,04 pour la femme).

Difficultés d'interprétation chez les sujets âgés, obèses ou maigres.

3. MDRD (*Modification of the Diet in Renal Disease*)

Cette formule donne l'estimation la plus précise de la fonction rénale.

La forme simplifiée est :

$$\text{DFG (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{créatininémie en mg/dl})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \\ \times (0,742 \text{ si femme}) \times K$$

(DFG = débit de filtration glomérulaire ; le facteur K vaut 1 pour tous les sujets, sauf ceux originaires d'Afrique sub-saharienne ou des Antilles ; si la créatininémie est exprimée en $\mu\text{mol/l}$, diviser la créatininémie par 88,4 ; si la créatininémie est exprimée en mg/l, diviser la créatininémie par 10).

Interprétation

Le calcul de la clairance de la créatinine permet de faire le diagnostic de l'insuffisance rénale et d'en définir le stade (voir tableau 161, p. 870).

CRÉATININE SANGUINE

On dose sous le nom de créatinine « endogène » un ensemble de corps donnant la réaction colorée de Jaffé au picrate alcalin.

Résultats

1. Le taux de créatinine est peu ou pas influencé par des causes extra-rénales comme la teneur du régime en protéines, mais dépend de la masse musculaire. Valeurs normales : 45 à 106 $\mu\text{mol/l}$. Il convient de calculer la clairance de la créatinine pour en interpréter le taux.

2. L'élévation de la créatininémie, en tenant compte de l'âge et du sexe, est le témoin d'une insuffisance rénale, c'est-à-dire d'une diminution du débit de filtration glomérulaire.

3. Chez le sujet âgé, des valeurs de créatininémie normales ou à peine supérieures à la normale peuvent se voir dans des insuffisances rénales sévères, la faible masse musculaire étant à l'origine d'une production minime de créatinine. La clairance de la créatinine est indispensable pour apprécier la fonction rénale chez le sujet âgé.

URÉE SANGUINE

Le dosage de l'urée sanguine n'est pas utilisé comme test d'évaluation de la fonction rénale.

Résultats normaux

À l'état normal, la concentration de l'urée dans le plasma sanguin est comprise entre 2,11 et 8,3 mmol/l.

Interprétation

Le taux d'urée sanguine augmente parallèlement à la créatinine. Cependant, il peut s'élever aussi sous l'influence d'une restriction hydrique, du régime alimentaire, d'une déshydratation induite par des diurétiques, alors que la fonction rénale est normale.

Pour mesurer la fonction rénale, d'autres tests sont indispensables : créatininémie et clairance de la créatinine.

CONCENTRATION DE RÉNINE ACTIVE

La rénine est une enzyme formée par l'appareil juxtaglomérulaire du rein ; elle transforme un substrat plasmatique en angiotensine I (AI) qui est ensuite convertie en angiotensine II (AII), substance vasopressive. La mesure de la concentration de rénine active doit être préférée à celle de l'activité rénine plasmatique.

Conditions techniques

1. La rénine plasmatique varie physiologiquement en fonction de plusieurs facteurs extra-rénaux : la restriction sodée, l'orthostatisme l'élèvent ; l'apport sodé l'abaisse.

2. Les prélèvements doivent être faits dans des conditions cliniques bien contrôlées, en connaissant la natriurèse quotidienne, égale aux apports sodés en période d'équilibre, en maintenant une kaliémie supérieure à 3 mmol/l, et en interrompant les traitements diurétiques, bêta-bloquants et antagonistes du système rénine-angiotensine pendant 2 semaines (6 semaines pour la spironolactone).

Indications

Le dosage a une valeur diagnostique dans certaines circonstances cliniques :

a) hypertension artérielle avec hypokaliémie ou hypertension artérielle résistante, couplé au dosage de l'aldostérone plasmatique et de l'excrétion urinaire d'aldostérone ;

b) hyperaldostéronisme primaire (syndrome de Conn ou hyperplasie bilatérale des surrénales) où la concentration de rénine active est basse. C'est le rapport aldostérone sur rénine (élevé) qui permet de faire le diagnostic. La réalisation d'un scanner est alors proposée dans un second temps ;

c) hyperaldostérionisme primaire et en l'absence de nodule surrénalien visualisé par l'imagerie (scanner) des dosages étagés dans les veines surrénales par cathétérisme sélectif permettent de rechercher une latéralisation de la sécrétion ;

d) diagnostic des tumeurs à rénine, cause très rare d'hypertension artérielle.

PONCTION-BIOPSIE RÉNALE

Technique

Une prémédication légère (hydroxyzine ou diazépam par exemple) est donnée 1 à 2 heures avant l'examen. Le malade est allongé en décubitus ventral. La ponction est faite dans le pôle inférieur du rein (gauche le plus souvent) dont la position est repérée par échographie. La peau est désinfectée soigneusement. Les plans cutanés superficiels sont anesthésiés, puis l'anesthésie des plans profonds est poursuivie à l'aide d'une aiguille fine jusqu'au contact de la capsule du rein dont on sent la résistance. On mesure la profondeur du rein par échographie et grâce à la palpation à l'aiguille. Cette aiguille est retirée puis l'aiguille à biopsie (aiguille « pistolet ») est progressivement enfoncée jusqu'au rein dans lequel on la fait pénétrer d'un mouvement sec. Lorsque cette aiguille est retirée elle contient dans sa lumière un fragment de parenchyme rénal (« carotte ») qui est immédiatement conditionné pour la microscopie optique, l'immunofluorescence et éventuellement la microscopie électronique. Il existe aussi des appareils d'échographie avec une aiguille « pistolet » intégrée.

Indication

La ponction biopsie rénale trouve ses meilleures indications dans le diagnostic des glomérulopathies. Elle permet de préciser le type de lésions et de définir l'attitude thérapeutique. Elle donne également des éléments de pronostic.

Contre-indications

Anomalies de l'hémostase, traitement anticoagulant ou anti-agrégant plaquettaire. Rein unique. Hypertension artérielle non contrôlée. Anomalies morphologiques rénales : malformations, tumeurs, kystes. Insuffisance rénale chronique avec des reins atrophiques ou de petite taille (non indication plus que contre-indication).

La biopsie rénale par voie transjugulaire permet dans de nombreux cas de contourner certaines des contre-indications de la ponction biopsie rénale transcutanée. Il convient cependant de peser le bénéfice attendu (taille des fragments souvent insuffisante ou non informative) par rapport au risque.

Incidents et accidents

1. Ils sont rares si l'indication de la ponction biopsie rénale a été bien portée. Les moins rares sont :

a) un saignement dans la voie excrétrice (hématurie) qui cesse le plus souvent spontanément et rapidement. Il peut cependant être à l'origine d'une obstruction par caillots de l'uretère ;

b) un hématome périrénal, exceptionnellement très abondant qui peut rendre nécessaire une embolisation artérielle voire une intervention chirurgicale ;

c) une fistule artérioveineuse intrarénale, à rechercher systématiquement en cas de deuxième biopsie ;

d) ces complications justifient un repos absolu en décubitus et une surveillance attentive en hospitalisation pendant 24 heures.

UROGRAPHIE INTRAVEINEUSE

Examen radiographique de l'ensemble de l'appareil urinaire, l'urographie consiste en une opacification des voies excrétrices par injection intraveineuse d'un produit de contraste iodé. Elle permet d'étudier les différentes structures de l'arbre urinaire au fur et à mesure de leurs opacifications, apportant ainsi des renseignements morphologiques et dynamiques. Elle est souvent remplacée aujourd'hui par l'uroscanner avec clichés per-mictionnels (voir p. 1684).

Technique

L'examen commence par la réalisation d'une radiographie de l'abdomen sans préparation qui doit prendre l'aire urinaire dans sa totalité à la recherche d'une opacité anormale. On procède ensuite à l'injection de produit de contraste dans une veine du pli du coude. Des clichés pris à intervalles réguliers permettent de suivre la progression du produit de contraste dans l'appareil urinaire. Une compression abdominale momentanée aide à mieux analyser les cavités excrétrices intrarénales. Il est également nécessaire d'effectuer un cliché per-mictionnel et un cliché post-mictionnel.

Incidents et accidents

Ils sont en rapport avec l'injection du produit iodé. Les intolérances vraies à l'iode sont rares et peuvent être prévenues par une prémédication à base d'antihistaminiques et de corticoïdes et traitées par l'injection intraveineuse de corticoïdes.

Contre-indications

Myélome, en raison du risque de précipitation de chaînes légères libres : des précautions d'hydratation et d'alcalinisation convenables peuvent toutefois prévenir cette complication ; prise de biguanides (les interrompre avant l'examen). Chez la femme, il est de règle de ne pas pratiquer cet examen en deuxième partie de cycle en raison de la toxicité des rayons X sur l'embryon en cas de grossesse débutante.

URÉTRCYSTOGRAPHIE ASCENDANTE ET MICTIONNELLE

C'est l'opacification rétrograde puis lors de la miction du canal de l'urètre et de la vessie, ce qui permet d'étudier la morphologie de la vessie et de l'urètre, les conditions de la vidange vésicale et de rechercher un éventuel reflux vésico-urétéral.

Technique

Comme pour toute exploration rétrograde de l'appareil urinaire, une aseptie particulièrement rigoureuse est nécessaire. Le patient étant installé sur une table de radiologie, on injecte par voie urétrale un produit

de contraste iodé sous pression. Les clichés sont effectués pendant ce remplissage, puis lorsque la vessie est pleine pendant la miction, et enfin après celle-ci. Cet examen est utile pour rechercher un obstacle urétral et surtout pour affirmer un reflux vésico-urétéral s'il ne peut être que suspecté sur une urographie intraveineuse.

Incidents et accidents

Compte tenu du risque infectieux, il est utile de vérifier la bactériologie urinaire avant l'examen, et de prescrire un court traitement antibiotique à débiter 48 heures avant l'examen, notamment chez l'homme.

URÉTÉROPYÉLOGRAPHIE RÉTROGRADE

C'est l'opacification rétrograde de l'uretère et des cavités rénales permettant une étude plus précise des voies excrétrices.

Technique

Effectuée au cours d'une cystoscopie pendant laquelle on injecte dans un méat urétéral, puis dans l'autre un produit de contraste par l'intermédiaire d'un fin cathéter. Les clichés radiographiques sont réalisés au fur et à mesure de la progression du produit de contraste, ce qui permet de vérifier l'intégrité de la paroi urétérale sur tout son trajet.

Incidents et accidents

Compte tenu du risque infectieux, cet examen nécessite bien entendu des précautions d'asepsie maximales. Chez l'homme, il est en règle réalisé sous anesthésie générale au cours d'une courte hospitalisation.

ÉCHOGRAPHIE URO-NÉPHROLOGIQUE

Cet examen minutieux nécessitant une grande habitude est dépourvu d'effets secondaires (voir Échographie, p. 1756).

I. ÉCHOGRAPHIE RÉNALE

Conditions techniques

Patient à jeun.

Intérêt diagnostique

1. Évaluation de la taille des reins, habituellement proche de 11 cm (à droite) et 12 cm (à gauche). Augmentation uni- ou bilatérale en cas de dilatation (hydronéphrose), polykystose rénale, amylose, tumeur bénigne ou maligne.

2. Étude du parenchyme : une tumeur donne des images hyperéchogènes, un kyste un aspect hypo-échogène.

3. Aspect de la voie excrétrice intrarénale, des calices et bassinets dans lesquels peuvent se trouver des tumeurs ou des calculs en règle faciles à différencier en raison du cône d'ombre qu'ils provoquent.

4. L'examen peut être couplé à un doppler permettant d'analyser la vascularisation intra-rénale et surtout les artères rénales à la recherche d'une sténose.

II. ÉCHOGRAPHIE VÉSICALE

Conditions techniques

Patient en situation de réplétion vésicale (après absorption d'environ 3/4 de litre d'eau) afin de créer une « fenêtre échographique ».

Intérêt diagnostique

1. Apprécie grossièrement la capacité vésicale.
2. Détection des polypes et tumeurs de la vessie sous forme d'images d'addition dans la lumière ou d'épaississement de la paroi, des calculs accompagnés de cônes d'ombre, des diverticules.
3. Qualité de la vidange vésicale après miction.

III. ÉCHOGRAPHIE PROSTATIQUE

Conditions techniques

Elle peut être réalisée par voie sus-pubienne au cours d'une échographie vésicale (voir ci-dessus) et/ou par voie endorectale après introduction d'une sonde d'échographie dans le rectum. L'échographie endorectale peut être ressentie de façon désagréable, mais est dénuée d'effets secondaires.

Intérêt diagnostique

Elle précise le volume prostatique, la structure de la glande (homogène, hétérogène, avec ou sans nodule) et l'état des vésicules séminales. En cas d'anomalie, il est possible de réaliser des prélèvements biopsiques pour un examen anatomopathologique (voir Biopsie prostatique, p. 1688).

IV. ÉCHOGRAPHIE TESTICULAIRE

Conditions techniques

Elle s'effectue sans aucune préparation.

Intérêt diagnostique

Elle permet l'analyse des testicules (taille, structure, localisation), des épидidymes et recherche un éventuel épanchement liquidien intra-scrotal (hydrocèle, hématome). Ne remplaçant en aucun cas l'examen clinique, l'échographie testiculaire est cependant dans certains cas un appoint intéressant.

TOMODENSITOMÉTRIE EN URO-NÉPHROLOGIE

Syn : scanner. Principe et technique : voir Tomodensitométrie, p. 1755.

Indications

1. À l'étage lombaire, il permet une analyse très fine des masses rénales en distinguant les kystes des tumeurs. Les échelles de densité permettent dans certains cas (angiomyolipome) de distinguer des tumeurs bénignes de tumeurs malignes.
2. C'est également un examen très utile pour porter le diagnostic de lithiase urique et de tumeur de la voie excrétrice. En cas de crise de colique néphrétique, il peut être réalisé avec une faible irradiation et constitue un examen de choix.

3. À l'étage pelvien, il facilite l'étude de la taille et de l'extension des tumeurs vésico-prostatiques. Il décèle les ganglions anormaux sur les chaînes lombo-aortiques et contribue au bilan d'extension locorégionale.

4. Entre ces deux étages, le scanner apporte des renseignements précieux sur le rétropéritoine. Il peut être couplé à des clichés d'UIV afin de mieux étudier les uretères.

5. Il permet également une analyse des artères rénales et des sur-rénales.

Contre-indications

Allergie à l'iode (proposer une prémédication), myélome, grossesse et insuffisance rénale.

IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE EN URO-NÉPHROLOGIE

Syn : IRM. Principe et technique : voir Imagerie par résonance magnétique, p. 1759.

Indications

Cet examen permet la visualisation des différents organes de l'appareil urinaire et fournit des images précises et des renseignements anatomiques de bonnes qualités essentiellement pour le rein. Il permet également l'analyse des artères rénales (angio-IRM). Chez l'insuffisant rénal, il est recommandé d'éviter l'administration de produits de contraste à base de gadolinium à des doses supérieures à 0,2 mmol/kg. Cependant, les produits de contraste à base de gadolinium sont mieux tolérés sur le plan rénal que les produits à base d'iode.

Effets indésirables

La fibrose néphrogénique systémique est une maladie rare décrite chez les insuffisants rénaux comme un effet indésirable lié à l'injection de chélates de gadolinium. Si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/min, il convient d'évaluer le bénéfice/risque et d'utiliser un chélate de gadolinium de stabilité reconnue (cyclique ionique).

ARTÉRIOGRAPHIE RÉNALE

Examen radiographique des artères du rein (voir Artériographies, p. 1757).

Indications

1. *Diagnostiques*, rarement, en cas de lésions complexes et pour compléter les informations fournies par le scanner (en l'absence d'insuffisance rénale), l'échographie Doppler ou l'angio-IRM : lésions dysplasiques de l'artère rénale ou ses branches, anévrisme de l'artère rénale, obstruction aiguë de l'artère rénale.

2. *Thérapeutiques* pour réaliser une embolisation sélective (tumeur maligne, angiomyolipome, hémorragie traumatique, en particulier post-biopsie) ou pour effectuer une angioplastie transluminale en cas de sténose artérielle rénale. La décision de d'angioplastie dans ce cas repose sur l'existence d'une sténose significative (> 70 %), en amont d'un rein de taille conservée (> 8,5 cm), dans un contexte d'hypertension

artérielle sévère, d'insuffisance rénale progressive ou d'œdème aigu du poumon brutal.

URÉTROCYSTOSCOPIE

L'examen endoscopique de la vessie et de l'urètre a pour but la mise en évidence de lésions de la muqueuse vésicale et dans certains cas leur biopsie.

Technique

Pratiquement indolore chez la femme, l'urétrocystoscopie est un examen plus délicat chez l'homme, nécessitant soit une anesthésie locale par gel, soit plus rarement une anesthésie générale. On introduit alors un cystoscope rigide ou un fibroscope souple qui comportent un système optique raccordé à une source lumineuse, un système d'irrigation et parfois un canal opérateur. L'appareil étant introduit, on peut donc observer directement la muqueuse vésico-urétrale à la recherche de polype, de calcul. C'est également le premier temps d'une urétéro-pyélographie ascendante.

Incidents et accidents

Compte tenu du risque infectieux non négligeable, il est nécessaire de réaliser un ECBU au préalable et éventuellement de prescrire une antibiothérapie, notamment chez l'homme. La fragilité de l'urètre impose de ne jamais « forcer » lors de l'introduction de l'appareil qui pourrait créer une sténose iatrogène ultérieure.

Les contre-indications sont la prostatite aiguë qui exposerait au risque de septicémie et les troubles de la coagulation qui pourraient être suivis d'une hémorragie.

URÉTÉROSCOPIE

La miniaturisation du matériel permet à l'heure actuelle l'introduction de fibres optiques dans les uretères ce qui autorise la visualisation directe d'anomalies (polypes, calculs, sténose...).

Conditions techniques

Comme tous les examens rétrogrades, l'urétéroscopie impose des conditions d'asepsie rigoureuse et cet examen est réalisé sous anesthésie générale au cours d'une brève hospitalisation.

Indications

Au cours de cet examen il est possible d'effectuer un geste complémentaire (ablation d'un calcul ou destruction de celui-ci in situ, biopsie, voire traitement d'un rétrécissement urétéral).

EXPLORATIONS URODYNAMIQUES

Étude du fonctionnement de la vessie et du canal de l'urètre pendant le remplissage vésical et la miction ayant pour but de préciser le mécanisme des troubles urinaires qu'ils soient par excès (envies trop fréquentes ou fuites d'urine) ou par défaut (difficulté voire impossibilité d'uriner). Ces explorations utilisent des appareils d'enregistrement de pression comportant plusieurs éléments : un capteur de pression relié au patient, un module transformant ces données sous forme de graphiques.

Technique

Le patient, allongé sur une table d'examen, est porteur d'une sonde urétrale mise éventuellement après anesthésie du canal et permettant le remplissage vésical par du sérum physiologique. Les variations de pression s'inscrivent sur le graphique et le remplissage est interrompu lorsque le patient ressent l'envie d'uriner. On enregistre alors la pression régnant dans le canal de l'urètre et la qualité de la miction.

Hormis le risque infectieux inhérent à la mise en place de la sonde urétrale, cet examen s'effectue sans préparation particulière et ne comporte pas de danger.

Interprétation

1. Au cours du remplissage, on évalue, outre la capacité vésicale, la sensibilité, la stabilité (traduisant l'absence de contraction anormale de la vessie), la compliance et la continence, notamment à l'occasion de tests de provocation comme la toux ou le changement de position.

2. Au cours de la réalisation du profil urétral, on mesure la pression urétrale maximale qui doit être d'environ 110 cm d'eau desquels on soustrait l'âge du patient en années.

3. La qualité de la miction est ensuite analysée avec, notamment, le débit maximum (supérieur à 15 ml/s pour une miction de 150 ml), le résidu post-mictionnel (qui doit être inférieur à 15 % de la capacité vésicale) et la morphologie de la courbe qui permet souvent de s'assurer de l'absence d'obstacle sur les voies urinaires.

DOPPLER PÉNIEN

Étudie la vascularisation de la verge grâce aux ultrasons et ceci dans le cadre de l'exploration des troubles de l'érection. Cet examen basé sur l'émission d'ultrasons est totalement anodin et sans contre-indication si ce n'est celle du produit vasodilatateur injecté éventuellement en cours d'examen.

Résultats

On peut ainsi apprécier le fonctionnement normal des artères de la verge, ou au contraire diagnostiquer des anomalies et en particulier des rétrécissements des artères péniennes ou une insuffisance de l'apport sanguin.

Cet examen est en général couplé à une injection de papavérine qui permet une dilatation des vaisseaux recréant ainsi une érection et permettant d'avoir une idée plus précise de l'état artériel.

SCINTIGRAPHIE RÉNALE

Elle consiste en l'enregistrement de la radioactivité émise par les reins après injection intraveineuse d'une substance radioactive fixée électivement par ceux-ci.

Technique

La scintigraphie nécessite dans un premier temps l'injection d'un corps radioactif, puis un recueil de la radioactivité grâce à un compteur à scintillation. Le pourcentage de radioactivité recueilli est proportionnel à la fonction rénale. On réalise principalement une scintigraphie quantitative pour étudier la valeur fonctionnelle des reins et notamment leur valeur séparée.

BIOPSIE PROSTATIQUE

C'est l'étude anatomopathologique d'un fragment prostatique recueilli au cours d'une échographie endorectale (pistolet automatique). L'examen n'expose à aucune complication, s'il est précédé d'un lavement évacuateur, entouré de précautions d'asepsie et complété par une courte antibiothérapie : il est effectué à titre ambulatoire.

Résultats

Le prélèvement observé au microscope concerne une éventuelle zone pathologique, mais également les autres secteurs prostatiques prélevés à titre systématique. On peut ainsi trouver un foyer tumoral et, dans ce cas, préciser son grade histopathologique (score de Gleason). Cet examen permet également de confirmer une prostatite chronique pour laquelle les données du toucher rectal peuvent être voisines de celles d'un cancer de la prostate.

ANTIGÈNE PROSTATIQUE SPÉCIFIQUE

L'antigène prostatique spécifique, ou PSA (*Prostate Specific Antigen*), est un marqueur d'organe et non un marqueur tumoral bien que l'élévation de son taux soit d'une grande valeur.

Technique

L'échantillon de sang doit être recueilli à distance de toute manipulation sur la prostate (toucher rectal, mise en place d'une sonde urétrale...).

Résultats

1. Taux normal inférieur à 2,5 ng/ml en moyenne (variable selon les laboratoires et les techniques de dosage).
2. Plus la prostate est volumineuse, plus ce taux est élevé en restant toutefois le plus souvent inférieur à 10 ng/ml.
3. Le dosage de la fraction libre du PSA et la mesure du rapport PSA libre/PSA total permettent d'affiner la suspicion du cancer : haut risque si rapport inférieur à 15 % ; risque faible si rapport supérieur à 25 % ; zone douteuse entre 15 et 25 %.
4. L'association de taux élevés et d'anomalie du toucher rectal est hautement suspecte de l'existence d'un cancer.
5. La diminution du taux d'antigène prostatique spécifique après traitement d'un cancer de la prostate est un moyen de surveillance fondamental d'autant qu'une réascension éventuelle traduirait la reprise du processus tumoral.
6. Chez la femme et chez les patients ayant subi une prostatectomie radicale, ce taux est nul.
7. Il est très augmenté en cas de prostatite aiguë avec un lent retour à la normale : il n'a donc aucun intérêt dans cette indication.
8. Les traitements par inhibiteurs de la 5-alpha-réductase (finastéride, dutastéride) sont responsables, au bout de 6 mois, d'une diminution de 50 % du taux de PSA ce dont il faut tenir compte dans l'interprétation des résultats.

Explorations endocriniennes

par J. Mahoudeau

CONDITIONS POUR INTERPRÉTER UN DOSAGE HORMONAL

Les dosages radio-immunologiques des hormones ont transformé l'exploration endocrinienne. Cependant, ces dosages ne peuvent être correctement interprétés qu'en fonction d'une analyse clinique préalable.

De plus, les conditions du prélèvement peuvent changer complètement l'interprétation de ces dosages (par exemple, date par rapport au cycle menstruel), l'heure (par exemple, le matin), la position (par exemple, décubitus), les conditions nutritionnelles (par exemple, à jeun), le régime en cours (par exemple, désodé), les médicaments en cours, et la date de leur arrêt éventuel.

Un dosage plasmatique ne donne qu'un aperçu instantané sur la concentration hormonale. Celle-ci est souvent suffisante pour confirmer ou éliminer un diagnostic, mais elle doit toujours être imaginée dans son contexte sécrétoire, car beaucoup d'hormones sont sécrétées de façon pulsatile, ce qui explique leurs grandes oscillations plasmatiques. Les prélèvements rapprochés et multiples restent du domaine de la recherche, mais les prélèvements urinaires sur 24 heures donnent souvent un aperçu plus exact de la sécrétion hormonale (par exemple, pour le cortisol), même si les urines contiennent des métabolites hormonaux faisant intervenir d'autres variables (organes cibles, foie, rein).

La qualité et l'expérience du laboratoire sont nécessaires à la fiabilité du résultat mais ne permettent pas de se dispenser d'un raisonnement clinique, même lorsque l'interprétation du résultat est donnée par un ordinateur. Les artefacts des dosages sont nombreux, et les résultats aberrants sont possibles.

De plus, certains critères indirects d'hypersécrétion ou d'insuffisance hormonale, cliniques ou biologiques, gardent plus de valeur diagnostique que le dosage direct de l'hormone : par exemple, l'association d'une hypercalcémie et d'une hypophosphorémie est plus suggestive d'une hyperparathyroïdie primaire qu'un taux élevé de parathormone si on ne connaît pas la calcémie.

Enfin, il est de plus en plus nécessaire de tenir compte du coût des explorations, et d'essayer d'obtenir dans chaque cas le meilleur rendement diagnostique.

EXPLORATION FONCTIONNELLE DE L'ANTÉ-HYPOPHYSE

I. HORMONE DE CROISSANCE

Syn : GH, hormone somatotrope.

Dosage de la GH

Méthode radio-immunologique dans le plasma. Taux normal < 1 ng/ml à l'état basal. Elle peut être momentanément indétectable chez des sujets normaux. *Attention !* La GH est élevée chez les diabétiques et les dénutris, et s'élève au cours de l'endormissement, de l'exercice physique, du stress (simple émotion). Pics spontanés (6-12 par 24 heures), surtout la nuit.

Épreuves de stimulation

Indispensables au diagnostic d'un déficit en GH puisqu'un taux bas spontané ne distingue pas les sujets normaux des déficitaires. Plusieurs protocoles sont possibles :

1. Hypoglycémie insulinique : 0,1 U d'insuline/kg en injection IV et dosage de GH et de glycémie aux temps 0, 15, 30, 45, 60 et 120 minutes. Pour être valable, ce test doit entraîner une hypoglycémie inférieure à 2,2 mmol/l (0,4 g/l) parfois mal tolérée. Surveillance étroite, contre-indication en cas d'hypoglycémie spontanée, d'épilepsie.

2. Acides aminés : perfusion de chlorhydrate d'ornithine ou d'arginine (0,5 g/kg en 30 minutes) sans glucose. Prélèvements toutes les 30 minutes pendant 2 heures. Nausées et vomissements possibles. Test néanmoins anodin.

3. Propranolol-glucagon : propranolol per os 1 mg/kg ; 2 heures plus tard (temps 0) glucagon 1 mg IM. Dosages toutes les 30 minutes pendant 3 heures. Certains utilisent d'autres bêtabloquants.

4. L-Dopa : 0,5 à 1 g per os, prélèvement toutes les 30 minutes pendant 2 heures.

5. Autres tests : sommeil, exercice physique, test au GH-RH.

Normalement, ces tests élèvent la GH à un taux supérieur à 10 ng/ml (> 14 ng/ml sous GH-RH). Cependant, aucun test ne provoque constamment cette élévation chez les sujets normaux. On exige donc un défaut d'élévation de GH par deux tests pour retenir le diagnostic de déficit en GH.

6. Paradoxalement, la GH peut élever chez les acromégales sous TRH ou LH-RH.

Épreuve de freinage

La GH s'abaisse normalement à la 60^e minute d'une hyperglycémie provoquée orale. Dans l'acromégalie, le taux reste supérieur 1 ng/ml, voire 0,4 ng/ml avec les dosages ultra-sensibles.

Tests indirects

1. La glycémie, la phosphorémie et la calciurie augmentent dans les hypersécrétions de GH.

2. Surtout, le dosage de somatomédine C ou IGF-1 (protéine synthétisée par le foie sous l'effet de la GH) est un reflet précis de la sécrétion de GH, élevée dans l'acromégalie, et habituellement abaissée dans les déficits en GH. Son taux doit être interprété en fonction de l'âge.

II. FONCTION THYRÉOTROPE

Fonction de la thyrostimuline (TSH).

Dosage de la TSH

TSH ultrasensible dans le sang : les méthodes modernes, radio-immunologiques ou enzymatiques détectent bien les taux élevés (hypothyroïdie primaire) et les taux bas (thyrotoxicose et déficit hypophysaire).

Les valeurs normales varient d'un laboratoire à l'autre (le plus souvent 0,1-4 mU/l).

Test à la TRH

Injection intraveineuse de 200 µg ; prélèvements à 0, 15, 30, 45, 60 et 90 minutes. La TSH s'élève normalement de plus de 3 mU/l. Réponse plus faible après 40 ans, abolie dans tous les états de thyrotoxicose.

Ce test permet, en théorie, une distinction entre les déficits hypophysaires (réponse nulle) et hypothalamiques (réponse retardée). Il a moins d'intérêt depuis l'avènement du dosage de la TSH ultra-sensible puisqu'une valeur basse s'accompagne presque toujours d'une réponse faible ou nulle.

III. FONCTION CORTICOTROPE

Fonction de l'adrénocorticotrophine (ACTH).

Dosage de l'ACTH

Dosage radio-immunométrique ou par électro-chémiluminescence (double anticorps).

1. Taux normal : 10-100 pg/ml. Oscillation nyctémérale : taux plus élevés en fin de nuit et le matin.

2. Taux élevé dans l'insuffisance surrénale primaire, abaissé sous corticoïdes et dans les tumeurs sécrétant du cortisol (< 5 pg/ml).

3. Taux variable dans la maladie de Cushing (en principe élevé, surtout en cas de macroadénome hypophysaire, mais souvent normal entre 20 et 100 pg/ml).

4. Taux augmenté dans les sécrétions ectopiques d'ACTH, avec rapport lipotropine/ACTH élevé (la lipotropine et l'ACTH ont un précurseur commun, la POMC ou pro-opiomélanocortine).

Épreuves dynamiques

Voir Exploration surrénalienne, p. 1699.

1. L'ACTH plasmatique augmente en relation avec :

a) la chute du cortisol provoquée par la métopirone ;

b) la stimulation directe des cellules corticotropes provoquée par une hypoglycémie ou une injection de *corticotropin-releasing factor* (CRF) d'origine ovine.

2. L'ACTH plasmatique est abaissée par la dexaméthasone (en fait tous les corticoïdes de synthèse), d'où une cortisolémie basse.

IV. FONCTION GONADOTROPE

Fonction de l'hormone lutéinisante hypophysaire (LH) et de hormone folliculo-stimulante hypophysaire (FSH).

Dosage immunométrique

1. Homme adulte

a) Normalement, les taux de LH et FSH sont de l'ordre de 2 à 6 mU/ml.

b) La LH, rétro-contrôlée par la testostérone, augmente en cas d'insuffisance leydigienne, et la FSH, rétro-contrôlée par l'inhibine, augmente en cas d'insuffisance germinale.

c) LH et FSH diminuent en cas d'insuffisance hypophysaire, la LH (± FSH) sous traitement androgénique.

2. Femme

Voir Exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, p. 1728.

Épreuves de stimulation

1. Test à la LH-RH (ou GnRH) : voir ci-dessus.

2. Test au citrate de clomifène : voir p. 1730.

V. SÉCRÉTION DE PROLACTINE

Hormone de la lactation.

Dosage radio-immunologique

1. Taux normal dans le plasma inférieur à 20 ng/ml dans les deux sexes.
2. Élevé dans les adénomes à prolactine et après prise de nombreux médicaments inhibiteurs de la dopamine (voir Galactorrhée, p. 937).
3. Si le taux est légèrement élevé (20-50 ng/ml), il est souhaitable de réaliser deux prélèvements à 10 minutes d'intervalle (sans repiquer) afin d'exclure une hyperprolactinémie transitoire liée au stress de la piqure.

Attention ! Il existe des risques de fausse hyperprolactinémie en cas de macroprolactinémie (agrégats de monomères de prolactine).

Tests dynamiques

1. La prolactine s'élève normalement sous thyroïdolibérine (TRH), et sous neuroleptiques (chlorpromazine, sulpiride, métoclopramide). La réponse de la prolactine à ces stimulations est, en principe, plus faible en cas d'adénome à prolactine, mais aucun test n'est formel.
2. Un taux supérieur à 100 ng/ml, en tout cas supérieur à 200 ng/ml, est presque toujours dû à un adénome.
3. La normalisation, après un repos de 30 minutes, confirmée sur plusieurs prélèvements est en faveur d'une hyperprolactinémie fonctionnelle.
4. La bromocriptine et autres dopaminergiques abaissent ou normalisent toutes les hyperprolactinémies, même celles d'origine tumorale : ce n'est pas un test diagnostique.

EXPLORATION FONCTIONNELLE DE LA FONCTION ANTIDIURÉTIQUE POST-HYPOPHYSAIRE

L'exploration est ici basée sur des tests indirects évaluant les modifications de la diurèse au cours de variations provoquées de l'osmolarité et de la volémie.

I. SYNDROME POLYURO-POLYDIPSIQUE

Test de restriction hydrique

Argument essentiel pour départager la polyurie primaire (diabète insipide) de la polydipsie primaire (potomanie). Il ne doit être entrepris qu'après avoir exclu une polyurie symptomatique d'un diabète sucré ou d'une hypercalcémie.

1. La restriction spontanée au cours d'une nuit peut suffire si l'on constate :

- a) une hypernatrémie au réveil : diabète insipide ;
- b) une densité urinaire supérieure à 1,010 le matin : potomanie.

2. L'épreuve doit être souvent prolongée (6 à 12 heures sous étroite surveillance à l'hôpital) en mesurant, chaque heure, la diurèse, le poids, la concentration urinaire et toutes les 2 ou 3 heures (et surtout en fin d'épreuve), l'osmolarité urinaire et plasmatique :

- a) en cas de diabète insipide, la diurèse persiste > 100 ml/h, la densité et l'osmolarité urinaires restent basses (< 1,005 et < 300 mOsm/l, respectivement), l'osmolarité plasmatique augmente > 300 mOsm/l, et l'épreuve doit être interrompue si le sujet perd 5 % de poids de son corps ;

b) en cas de potomanie, la diurèse se réduit, les urines se concentrent (densité > 1,010), l'osmolarité urinaire dépasse 600 mOsm/l sans élévation de l'osmolarité sanguine ;

c) en cas de diabète insipide partiel, les urines se concentrent, mais au prix d'une hyperosmolarité plasmatique.

Test au DDAVP

Desmopressine : 10 µg par voie nasale ou 0,5 à 1 µg SC ou IM. Cet analogue de l'hormone antidiurétique entraîne une réduction de la diurèse et une concentration urinaire en cas de carence en hormone antidiurétique ; inefficace dans le diabète insipide néphrogénique.

Attention ! Ce test n'est effectué qu'après exclusion d'une potomanie où il est dangereux (hyponatrémie).

II. HYPERSÉCRÉTION D'HORMONE ANTIDIURÉTIQUE (ADH)

Test de surcharge hydrique

Syn : test à l'eau. Épreuve non dénuée de risques si la natrémie est inférieure à 125 mmol/l (intoxication par l'eau), non spécifique (perturbée dans l'insuffisance surrénale, l'hypothyroïdie, les insuffisances hépatiques et rénales). Protocoles variés : soit 10-20 ml/kg, soit absorption d'une quantité fixe, 600 à 1 000 ml. Diurèse, osmolarité plasmatique et urinaire sont mesurées chaque heure pendant 4 heures.

1. Normalement plus de 60 % de l'eau est éliminée en 4 heures et la clairance de l'eau libre se positive.

2. En cas d'hypersécrétion d'ADH, on ne peut obtenir ni diurèse, ni dilution urinaire, ce qui prouve la sécrétion persistante, inappropriée, d'ADH.

III. DOSAGE RADIO-IMMUNOLOGIQUE D'HORMONE ANTIDIURÉTIQUE

Interprétable seulement si l'on connaît les conditions de prélèvement, de l'osmolarité simultanée. Utile pour le diagnostic des diabètes insipides, surtout partiels (taux bas) et des hypersécrétions (taux élevé). Le taux normal est de 1-2 pg/ml pour une osmolarité de 285 mOsm/l, 10 pg/ml pour une osmolarité de 300 mOsm/l.

IV. DOSAGE DES NEUROPHYSINES

Ce sont des protéines de transport de l'ADH. Leur dosage peut être utilisé comme reflet de la sécrétion d'ADH.

EXPLORATION FONCTIONNELLE DE LA THYROÏDE

I. DOSAGES SANGUINS

Thyroxine (T4) et tri-iodothyronine (T3)

Ces dosages radio-immunologiques sont facilement accessibles et ont simplifié l'exploration.

1. Le taux de T4 (sous-entendu T4 total) est de 70 à 140 nmol/l, celui de T3 est de 1 à 3 nmol/l.

2. La majeure partie de ces hormones est liée à une protéine, la *thyroxin-binding-globulin* (TBG) qui est diminuée dans les états de dénutrition, augmentée surtout en cas d'hyperœstrogénie (grossesse, pilule), d'où les

modifications du taux de T4 total sans dysthyroïdie. Ainsi, sous pilule œstroprogestative, la T4 est élevée par élévation de la TBG, sans augmentation de la T4 libre, d'où l'intérêt du dosage de T4 libre (synonyme FT4), maintenant répandu (N : 11-25 pmol/l) et de la T3 libre (ou FT3, N : 3-9 pmol/l) qui apprécient de façon fiable la quantité d'hormone active.

TSH ultra-sensible

1. Normale : 0,1-4 mU/l.

2. Élevée dans l'hypothyroïdie primaire, abaissée dans l'hyperthyroïdie, elle reflète rapidement la sécrétion thyroïdienne et suffit au débrouillage. Le dosage de T4 libre \pm T3 libre doit être fait si la TSH est anormale.

Attention ! Une insuffisance hypophysaire se traduit par une T4 basse avec une TSH non élevée (basse ou normale).

En pratique

1. La fonction thyroïdienne est facilement appréciée (outre les signes cliniques !) par la T4 libre et la TSH.

2. Le dosage de T3 libre est accessoire :

a) utile pour reconnaître les rares hyperthyroïdies à T3 (avec T4 normale) ;

b) inutile et trompeur dans le diagnostic d'hypothyroïdie car l'abaissement isolé de la T3 est fréquent. Il est habituel dans de nombreux états (dénutrition, cirrhose, maladies graves) qui n'ont rien à voir avec une hypothyroïdie.

3. Pour la surveillance d'un traitement substitutif par la T4, les signes cliniques et le dosage de TSH, 1 à 2 fois par an, sont souvent suffisants. La T4 et parfois la T3 libres peuvent être utiles si les signes cliniques ne sont pas concordants. Enfin, le dosage de TSH ne peut pas servir à la surveillance des déficits hypophysaires traités : on doit se baser sur la clinique, et les dosages de T4 et T3 libres.

II. EXPLORATION SCINTIGRAPHIQUE

Enregistrement par une gamma-caméra ou un scanographe classique de l'image thyroïdienne après administration d'une petite quantité de ^{123}I ou plus souvent de ^{99}Tc .

Indications

Il y a encore peu d'années, la scintigraphie était systématique dans l'exploration des goitres et des dysthyroïdies. Aujourd'hui, la plupart des centres ont réduit les indications de la scintigraphie à quatre constances :

1. Les hyperthyroïdies dont l'origine basedowienne n'est pas clairement indiquée par des signes oculaires ou une élévation des anticorps anti-récepteur de la TSH. Dans ce cas, la scintigraphie est utile en montrant :

a) une fixation diffuse : maladie de Basedow ;

b) une fixation sur un ou plusieurs nodules avec extinction de la fixation sur le reste de la glande : adénome toxique ou goitre multinodulaire toxique ;

c) une absence de fixation : thyrotoxicose factice, thyroïdite subaiguë ou saturation iodée (surtout par l'amiodarone).

2. Les nodules thyroïdiens avec une TSH plasmatique basse : on recherche par la scintigraphie un ou plusieurs nodules chauds autonomes, toxiques ou pré-toxiques.

3. Après thyroïdectomie pour cancer différencié, la scintigraphie du corps entier recherche des résidus cervicaux et des foyers métastatiques.

4. Dans l'hypothyroïdie congénitale, la scintigraphie peut révéler une ectopie thyroïdienne.

III. ANTICORPS ET MARQUEURS

Anticorps antithyroïdiens

Anticorps antithyroglobuline et surtout antiperoxydase : un taux élevé est habituel dans les thyroïdites de Hashimoto. En fait, ils sont non spécifiques et peuvent être présents en l'absence d'hypothyroïdie.

Immunoglobulines thyroïdostimulantes

Connues sous diverses appellations : TSI, TSAb, TRAC..., elles sont détectables dans le sérum de 85 % des maladies de Basedow.

Thyroglobuline

Abondante dans les vésicules thyroïdiennes, la thyroglobuline est détectée en faible quantité dans le plasma (< 20 ng/ml). Son intérêt principal est la détection de tissu thyroïdien actif, donc résidu ou métastases, après thyroïdectomie pour cancer.

Thyrocaltitonine

Marqueur des cellules C (parafolliculaires) de la thyroïde. Normalement inférieure à 10 pg/ml dans le plasma, elle est élevée au cours du cancer médullaire de la thyroïde (rarement sécrétée par des cancers extrathyroïdiens), où elle s'élève à plus de 100 pg/ml après stimulation par pentagastrine (0,6 µg/kg IV, prélèvement à 0, 5, 10 et 15 minutes). Intérêt pour le dépistage de ce cancer familial.

EXPLORATION FONCTIONNELLE DES PARATHYROIDES

I. ÉQUILIBRE PHOSPHOCALCIQUE

Calcémie

Normale : 2,2 à 2,6 mmol/l (88-104 mg/l). Elle dépend avant tout de la libération du calcium par l'os, sous l'effet de la parathormone : elle s'élève au cours de l'hyperparathyroïdie primaire et s'abaisse dans l'hypoparathyroïdie. La protidémie ou, mieux, l'albuminémie, doit être connue pour interpréter la calcémie car seul le calcium ionisé est sous le contrôle de la parathormone.

La calcémie corrigée tenant compte de l'albuminémie est calculée selon la formule suivante :

$$\text{Calcémie corrigée} = \text{calcémie (mmol/l)} \times (40 - \text{albuminémie en g/l})$$

Phosphorémie

Normale : 0,8 à 1,4 mmol/l. La phosphorémie est inversement liée au taux de parathormone. En présence d'une hypercalcémie, l'hypophosphorémie signe l'hyperparathyroïdie. Normalement élevée chez l'enfant, elle s'élève aussi au cours de l'insuffisance rénale (qui tend à abaisser la calcémie).

Calciurie des 24 heures

Elle varie selon les apports en calcium et phosphore alimentaires. Normale en régime libre : < 5 mg/kg/jour. Élevée dans les hypercalcé-

mies, elle l'est moins que ne le voudrait la calcémie dans les hyperparathyroïdies primaires car la parathormone augmente la réabsorption du calcium. En cas d'insensibilité au calcium (récepteur muté), la calciurie est basse malgré l'hypercalcémie.

Phosphaturie

Elle dépend plus du régime alimentaire que du taux de parathormone. Cette dernière élève la clairance du phosphore et abaisse son taux de réabsorption tubulaire (TRP) :

$$\text{TRP} = 1 - \frac{\text{clairance du phosphore}}{\text{clairance de la créatinine}} \times 100 \quad (\text{N : } 85-95 \%)$$

II. AMP CYCLIQUE URINAIRE

Normale : 3 à 8 $\mu\text{mol/j}$. La moitié de l'AMP cyclique urinaire dépend de l'action de la parathormone sur le rein. Élevé dans l'hyperparathyroïdie. Résultats à exprimer en fonction de la créatininurie.

III. PARATHORMONE PLASMATIQUE

La méthode de dosage immunoradiométrique est enfin fiable. Elle mesure la parathormone intacte (1-84) car les anticorps sont dirigés vers les deux extrémités, N-terminale et C-terminale, de la molécule, ce qui la rend insensible aux fragments hormonaux.

Taux normal : 10-55 ng/ml. Élevé dans l'hyperparathyroïdie, et les pseudo-hypoparathyroïdies (avec insensibilité à la parathormone). Résultat à interpréter en fonction de la calcémie car une hypercalcémie devrait freiner la parathormone, et une hypocalcémie la stimuler.

IV. PARATHORMONE-RELATED-PEPTIDE (PTH-RP)

Ce peptide est élevé dans les pseudo-hyperparathyroïdies provoquées par un cancer, avec hypercalcémie mais PTH basse.

EXPLORATION DE LA CORTICOSURRÉNALE (FONCTION GLUCOCORTICOÏDE)

I. DOSAGES HORMONAUX

Cortisolémie

Normale : 80-250 ng/ml vers 8-9 h, < 50 ng/ml vers 20 h.

Il est donc capital de noter l'heure du prélèvement. Un dosage le soir n'est d'aucune aide au diagnostic d'insuffisance surrénale.

1. La cortisolémie reste élevée le soir (perte du rythme nyctéméral) dans les syndromes de Cushing, et basse le matin dans les insuffisances surrénales.

2. Le cortisol est lié à une protéine, la transcortine (ou CBG), qui s'élève sous œstrogènes d'où un taux élevé au cours des traitements œstrogéniques et de la grossesse, sans élévation du cortisol libre (dosage non courant).

3. Une élévation du cortisol se voit aussi, en dehors du syndrome de Cushing, au cours des syndromes dépressifs, l'anorexie mentale, les conditions de stress.

Cortisol libre urinaire

Normale : 20-100 µg/j. Bon reflet de la sécrétion du cortisol, il est franchement élevé dans les syndromes de Cushing.

II. ÉPREUVES DYNAMIQUES**Stimulation de la surrénale par l'ACTH**

En pratique, on utilise le fragment 1-24 de l'ACTH ou tétracosactide (Synacthène).

1. Le test rapide (peut être réalisé en ambulatoire) consiste en une injection IM ou IV de 0,25 mg de Synacthène Immédiat, suivi d'un dosage du cortisol plasmatique avant et 1 heure après l'injection. Le cortisol doit dépasser 210 ng/ml.

2. Le test à très faible dose (1 µg, donc 250 fois moins) serait plus discriminatif, mais bénéficie de moins d'expérience. Il est normal si le cortisol est supérieur à 180 ng/ml à 30 minutes.

Ces tests sont négatifs dans une insuffisance surrénale primaire, mais aussi dans les déficits corticotropes car, contrairement à ce qu'on a pensé pendant longtemps, le déficit chronique en ACTH fait perdre à la surrénale sa capacité à répondre à un test unique (il faudrait des injections itératives).

3. Le test au Synacthène Retard n'est plus utilisé.

Stimulation de l'ACTH endogène par la métopirone

1. La métopirone (1 g per os toutes les 6 heures pendant 24 heures, contrôler de la bonne absorption du produit) bloque la synthèse du cortisol par inhibition de la 11-hydroxylase, ce qui entraîne :

- a) une chute du cortisol ;
- b) une élévation de l'ACTH (100-200 pg/ml) ;
- c) une élévation du précurseur du cortisol, le composé S plasmatique (100-200 ng/ml) et des 17-OH urinaires (> 11 mg/j).

Ce test nécessite des recueils urinaires 3 jours de suite, et doit être rigoureusement surveillé, en milieu spécialisé, car il induit une insuffisance surrénale transitoire. Il doit être interrompu en cas de chute de la pression artérielle ou de vomissements. Il est négatif dans toute insuffisance de l'axe hypophyso-surrénalien et entraîne une réponse explosive dans la maladie de Cushing.

2. Test court : absorption de 2 g de métopirone en une prise à minuit ; le composé S doit s'élever au-dessus de 60 ng/ml.

Test de freinage par la dexaméthasone

Ce glucocorticoïde de synthèse freine normalement la sécrétion d'ACTH, et entraîne donc une chute du cortisol et de ses métabolites. Le test s'adresse donc aux cas où l'on soupçonne un hypercorticisme (voir Syndrome de Cushing, p. 931). Trois protocoles sont possibles :

1. Freinage « court » : 1 mg de dexaméthasone à 23 h, dosage de cortisolémie le lendemain à 8 h ($N < 14$ ng/ml).

2. Freinage « standard » : 2 mg de dexaméthasone pendant 2 à 5 jours, dosage de cortisolémie et de la cortisolurie ($N < 10$ µg/j).

3. Freinage « fort » : 8 mg de dexaméthasone pendant 2 jours. Intérêt pour le diagnostic étiologique d'un syndrome de Cushing (freinage relatif dans la maladie de Cushing, pas de freinage dans les autres causes).

Test à l'eau

Le retard à l'élimination de l'eau (opsiurie) est constant dans les déficits en cortisol. L'opsiurie est corrigée par le cortisol, non par les minéralocorticoïdes. Ce test désuet n'est pas spécifique mais reste sensible dans les insuffisances surrénales, même s'il n'est plus guère pratiqué.

EXPLORATION DE LA CORTICOSURRÉNALE (FONCTION MINÉRALOCORTICOÏDE)

Attention ! Le régime désodé et les diurétiques stimulent la sécrétion d'aldostérone. Il faut toujours veiller à effectuer cette exploration avec des apports de sel normaux (6 g/24 heures).

I. DOSAGES STATIQUES**Aldostérone plasmatique**

Taux normal en régime normosodé : 30-300 pmol/l (11-110 pg/ml) en décubitus, s'élevant à 100-750 pmol/l (36-275 pg/ml) en position debout. Les conditions de prélèvement et la qualité du laboratoire sont cruciales pour éviter des interprétations aberrantes.

Aldostérone urinaire

Taux normal en régime normosodé : 4-10 µg/j. La tétrahydroaldostérone était plus couramment dosée (N : 15-60 µg/j). Les dosages plasmatiques tendent à supplanter ces méthodes.

Rénine plasmatique

Dosage immunométrique (double anticorps). Taux normaux : 10-30 ng/l en décubitus et 10-65 ng/l en position debout (dosage peu sensible). Mesure d'une grande importance pour apprécier le caractère primaire (rénine basse) ou secondaire (rénine élevée) d'un hyperaldostéronisme.

II. ÉPREUVES DYNAMIQUES**Stimulation**

Régime désodé, orthostatisme, diurétiques et ACTH élèvent l'aldostérone.

Freinage

La surcharge sodée (sérum salé isotonique : 2 litres perfusés en 4 heures) ne freine pas l'aldostérone en cas d'hyperaldostéronisme primaire (> 260 pmol/l). Épreuve non anodine chez un hypertendu. Surveillance.

Test au captopril

La baisse de l'angiotensine II qu'il provoque n'a pas d'effet sur les adénomes de Conn, mais diminue l'aldostérone dans les hyperplasies qui restent plus ou moins sensibles à l'angiotensine II.

EXPLORATION DE LA CORTICOSURRÉNALE (FONCTION ANDROGÉNIQUE)

Difficile à explorer du fait de la participation gonadique largement dominante chez l'homme. La femme a peu d'androgènes et leur origine surrénalienne et ovarienne est à peu près équivalente.

17-cétostéroïdes urinaires

Ils sont pratiquement abandonnés.

Androgènes plasmatiques

1. Le sulfate de déhydro-épiandrosterone (DHA-S) est d'origine seulement surrénalienne (taux normal : 1-3 µg/ml).

2. La DHA (taux normal : 3-7 ng/ml) et l'androstènedione (taux normal : 0,8-3 ng/ml) ont une origine mixte.

3. La testostérone (N : 3-10 ng/ml chez l'homme et 0,3-0,7 ng/ml chez la femme) provient surtout du testicule, mais peut s'élever dans les hyperandrogénies surrénaliennes de la femme.

17-OH-progestérone

C'est un précurseur des androgènes (et du cortisol), utile pour le diagnostic du déficit en 21-hydroxylase (notamment à la naissance) où il est très élevé.

EXPLORATION FONCTIONNELLE DE LA MÉDULLOSURRÉNALE

La médullosurrénale sécrète adrénaline et noradrénaline. La seconde est aussi sécrétée par tous les ganglions sympathiques.

Catécholamines urinaires et leurs métabolites

1. Acide vanylmandélique (N : 2-6 mg/j); peu fiable.

2. Catécholamines urinaires (N : 10-50 µg/j, variable selon les méthodes). Dosage plus précis.

3. Méthanéphrines (métadrénaline et normétadrénaline). Normales : 200-600 µg/j, variable selon les méthodes. Dosage le plus fiable, qui est pratiquement le seul utilisé aujourd'hui. Dans les phéochromocytomes, l'augmentation des taux est généralement très nette.

4. Le dosage des catécholamines plasmatiques, peu répandu, est souvent décevant étant donné les variations physiologiques importantes.

Attention ! Tous ces dosages sont faussés par la prise de médicaments sympathomimétiques, d'alpha-méthyl dopa (taux très élevés) et, pour l'acide vanylmandélique, par la consommation de café, bananes, vanille.

Tests pharmacodynamiques

Les tests pharmacodynamiques (chute tensionnelle sous régitine, élévation tensionnelle sous propranolol, glucagon, sulpiride) sont abandonnés depuis les techniques d'imagerie repérant facilement les phéochromocytomes (scanner, IRM, scintigraphie au MIBG).

EXPLORATION FONCTIONNELLE DU PANCRÉAS ENDOCRINE**I. HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE PAR VOIE ORALE****Technique**

Mesure de la glycémie toutes les 30 minutes pendant 2 à 3 heures après absorption de 75 g de glucose, ou 1,75 g/kg chez l'enfant. Précaution : apport glucidique supérieur à 200 g/j pendant les 2 jours précédents car réponse glycémique plus élevée au cours d'un régime pauvre en sucre.

Interprétation

1. *L'American diabetes association* (ADA) a défini les valeurs normales et pathologiques indiquées dans le tableau 233. Seules les valeurs au temps 0 et 120 minutes sont prises en compte pour cette classification des troubles de la glycorégulation qui fait aujourd'hui autorité.

Tableau 233. — *Interprétation d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale.*

GLYCÉMIE	À JEUN (g/l)	À 2 HEURES (g/l)
Sujets normaux	< 1,10	< 1,4
Hyperglycémie à jeun	1,10-1,25	< 1,4
Intolérance au glucose	< 1,26	1,4-2
Diabète	> 1,26	> 2

2. L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) est inutile (mais non dangereuse) si la glycémie dépasse 1,26 g/l à jeun (voir p. 943).

3. Une courbe plate n'a pas de signification pathologique.

4. Une glycémie basse entre la 3^e et la 5^e heure définit l'hypoglycémie fonctionnelle post-stimulative.

5. Chez la femme enceinte, entre la 24^e et la 28^e semaine, la glycémie doit être inférieure à 1,35 g/l 1 heure après absorption de 50 g de glucose, sinon on recommande une HGPO avec 100 g de glucose : le diagnostic de diabète gestationnel est retenu si deux glycémies dépassent les limites suivantes (non consensuelles) : 0,95 g/l à jeun, 1,80 g/l à 1 heure, 1,55 g/l à 2 heures et 1,40 g/l à 3 heures (selon Carpenter et Coustan).

II. HÉMOGLOBINE GLYQUÉE (HbA1C)

Le glucose se fixe de façon stable sur la valine terminale de la globine, produisant l'HbA1C dont le taux est proportionnel à la moyenne glycémique des trois derniers mois.

Interprétation

1. Normale : 4 % \pm 1 % de l'hémoglobine totale.

2. Ce critère n'est pas, ou pas encore utilisé pour le diagnostic du diabète, mais c'est le principal critère pour apprécier l'équilibre glycémique chez un diabétique traité. Le traitement peut être modifié si l'HbA1C est entre 6,5 et 8 %, il doit être intensifié si l'HbA1C est supérieure à 7 %.

III. INSULINÉMIE

Dosage inutile dans le diabète où les critères ci-dessus suffisent.

Interprétation

1. Le taux normal est bas à jeun (< 10 μ U/ml), et s'élève à 50-150 μ U/ml après charge en glucose.

2. Ce dosage est capital dans le diagnostic des hypoglycémies organiques où l'insulinémie ne s'abaisse pas à moins de 3 μ U/ml pendant l'épreuve de jeûne de 72 heures (voir p. 1701).

IV. PEPTIDE C ET PRO-INSULINE

Fragment de pro-insuline circulant en proportion du taux d'insuline.

Interprétation

Taux normal : 300-500 pmol/l à jeun.

1. Permet d'évaluer la sécrétion d'insuline chez un diabétique, même s'il est traité par l'insuline exogène.

2. Le peptide C et la pro-insuline seraient des marqueurs plus sensibles que l'insulinémie au cours de l'épreuve de jeûne pour le diagnostic d'insulinome.

V. ÉPREUVES DYNAMIQUES AUTRES QUE L'HGPO**Stimulation du taux d'insuline**

Par hyperglycémie par voie veineuse, tolbutamide (1 g IV), glucagon (1 mg IV) ou arginine (25 g IV en solution saline) : tests rarement utiles en pratique, permettant d'apprécier la réserve insulinaire d'un diabétique (dosages de glycémie, insulinémie et peptide C).

Épreuve de jeûne de 72 heures

Importante dans le diagnostic des hypoglycémies organiques. Dosages de glycémie, insuline \pm peptide C toutes les 3 heures. Normalement, la glycémie se maintient au-dessus de 0,45 g/l et l'insulinémie s'effondre au-dessous de 3 μ U/ml, le peptide C en dessous de 0,2 nmol/l et la pro-insuline en dessous de 5 pmol/l après 48 heures de jeûne. *Attention !* Il s'agit d'une épreuve inutile et dangereuse si la glycémie à jeun est déjà basse.

VI. AUTRES HORMONES PANCRÉATIQUES

Elles peuvent être sécrétées en excès par des tumeurs pancréatiques : gastrine (N < 200 pg/ml, stimuable par sécrétine ou calcium, voir Syndrome de Zollinger-Ellison p. 585), glucagon, somatostatine, VIP, etc.

**EXPLORATION FONCTIONNELLE
DU TESTICULE ENDOCRINE****Testostérone plasmatique**

Normale : 3-10 ng/ml chez l'adulte. C'est le meilleur critère, pratiquement suffisant.

La dihydrotestostérone (0,3-0,8 ng/ml) et la testostérone libre (0,2 ng/ml) peuvent aussi être mesurées. Faible intérêt en pratique clinique.

Si la testostérone est basse, les dosages de LH et FSH indiquent le niveau du déficit : testiculaire (taux élevés) ou hypophysaire (taux bas ou normaux). Un test à la LH-RH est parfois utile pour amplifier les anomalies du taux de base de LH et FSH.

Stimulation par la gonadotrophine chorionique (hCG)

Injection de 5 000 unités en IM chez l'adulte (protocoles variés chez l'enfant). La testostérone s'élève progressivement (pic de 6-12 ng/ml le 4^e jour) et l'œstradiol précocement (pic de 80-250 pg/ml le 2^e jour). Ce test est moins utile, en pratique, que la simple confrontation des taux de testostérone et de gonadotrophines. Il ne doit pas être réalisé avant le test à la LH-RH.

EXPLORATION FONCTIONNELLE DU TESTICULE EXOCRINE

Spermogramme

1. Nécessite un laboratoire entraîné, une période d'abstinence connue, de 2 à 5 jours (la concentration en spermatozoïdes augmente de 10 % par jour d'abstinence, entre 1 et 10 jours), le recueil du sperme dans un flacon en verre stérile, sans antiseptique ni savon.

2. Valeurs normales et interprétation (vitalité et morphologie divisées en 13 classes) :

a) volume : 2-6 ml ; pH 7,2 à 7,8 ;

b) concentration des spermatozoïdes : normale pour 20-200 millions de spermatozoïdes par ml, azoospermie si pas de spermatozoïdes, oligospermie si moins de 20 millions de spermatozoïdes par ml, polyzoospermie en fonction du volume de l'éjaculat ;

c) mobilité : 50 à 60 % à 1 heure, 40 % à 4 heures, asthénospermie si inférieure à ces chiffres ;

d) le nombre des formes anormales : normale si inférieure à 40 %, tératospermie si au-dessus.

Attention ! Même dans un laboratoire spécialisé, ces critères sont insuffisants pour apprécier la fertilité d'un homme. Il existe une variabilité considérable chez un même sujet : deux ou trois examens sont souvent nécessaires. La spermatogénèse peut être transitoirement altérée par une maladie intercurrente même bénigne.

Dosage de FSH

Son élévation indique une insuffisance primaire des tubes séminifères en raison d'un défaut de sécrétion d'inhibine B.

Dosage de l'inhibine B

Sécrétée par les cellules de Sertoli, elle est abaissée dans les déficits testiculaires d'origine basse ou haute. Dans le premier cas, son taux plasmatique est inversement proportionnel à celui de FSH. C'est un dosage non courant.

Dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH)

Elle aussi d'origine sertolienne, elle est abaissée dans les déficits testiculaires. Intérêt pratique mal défini.

Étude biochimique du sperme

Les taux de fructose (5-20 $\mu\text{mol/ml}$), phosphatase acide (7-40 mU/ml) et carnitine ($45 \pm 10 \mu\text{g/ml}$) peuvent orienter vers une anomalie des voies excrétrices (mais critères non formels).

Test de pénétration de la glaire in vitro (test de Hühner)

Il permet de déceler une insuffisance du sperme par rapport à un sperme témoin.

Anticorps anti-spermatozoïdes

Dans le sperme et le sérum. Peut orienter vers une cause immunologique d'infertilité.

EXPLORATION FONCTIONNELLE DE L'OVAIRE

Voir Exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, p. 1728.

Explorations du métabolisme du cholestérol et des lipoprotéines

par T. Hanh et P. Sérog

COMPOSITION DES LIPIDES DU SANG

Les lipides sanguins (cholestérol, triglycérides, phospholipides) non hydro-solubles sont transportés par des apoprotéines avec lesquelles ils forment des lipoprotéines, dont certaines sont d'importants facteurs d'athérome. Dépister ce risque par une exploration convenable, le traiter préventivement par des mesures appropriées peut contribuer à une réduction de la morbidité cardiovasculaire.

I. LIPOPROTÉINES

Il existe quatre classes principales de lipoprotéines, contenant une portion lipidique et une portion protéique qui diffèrent par leur contenu en lipides (cholestérol, triglycérides) et selon le type d'apolipoprotéines.

Chylomicrons

Grosses particules élaborées par les cellules intestinales, après absorption de graisses alimentaires. Très riches en triglycérides (90 %), elles sont fixées sur une apoprotéine spécifique de l'intestin (apo B48).

Lipoprotéines de très basse densité

Syn : VLDL (*very low density lipoproteins*). Grosses particules, mises en circulation par le foie. Composées de 80 % de triglycérides et de 20 % de cholestérol, elles sont fixées sur une apoprotéine d'origine hépatique (apo B100) et sur l'apolipoprotéine CI et CIII.

Lipoprotéines de basse densité

Syn : LDL (*low density lipoproteins*). Particules de taille moyenne, elles sont internalisées au niveau de la membrane des hépatocytes et des autres cellules périphériques pour réaliser un dépôt de cholestérol libre. Composées de 75 % en cholestérol, elles sont fixées sur l'apolipoprotéine B100. Ce sont les plus athérogènes.

Lipoprotéines de haute densité

Syn : HDL (*high density lipoproteins*). Particules de petite taille, elles sont synthétisées par le foie, mais proviennent également des chylomicrons et des VLDL. Elles vont capter le cholestérol libre au niveau de la membrane plasmique des cellules périphériques et le ramènent au foie où il sera catabolisé. Elles sont riches en cholestérol et fixées sur les apoprotéines. Elles ont un rôle protecteur dit anti-athérogène.

II. APOPROTÉINES

Syn : apolipoprotéines. Considérées comme la partie fonctionnelle de la lipoprotéine puisque ce sont elles qui sont reconnues par les récepteurs spécifiques situés au niveau de la membrane cellulaire (hépatocyte ou cellule périphérique).

Apolipoprotéines A

Sous-types A1, A2 : constituent l'essentiel des HDL. En outre, l'apo A1 active la LCAT (lécithine-cholestérol-acyl-transférase) qui est l'enzyme responsable de l'estérification du cholestérol et de la formation des acides biliaires. Elle joue un rôle fondamental dans le « transport reverse » du cholestérol, donc de protection contre l'athérome.

Apolipoprotéines B

Constituent l'essentiel des chylomicrons (apo B48), des LDL et VLDL (apo B100). Elles assurent le transport et les échanges des triglycérides et du cholestérol entre l'intestin, le foie et les tissus périphériques. La lipoprotéine lipase hydrolyse les acides gras des chylomicrons et du VLDL. Ces acides gras pénètrent dans les cellules adipeuses et y reconstituent des triglycérides de réserve. Les VLDL se transforment en LDL, particulièrement riches en cholestérol. Ce sont les formes les plus athérogènes.

Apolipoprotéines C et E

Les VLDL sont constituées pour 40 % de l'apo CIII et 10 % de l'apo CI. Elles ont surtout un rôle de régulation de la lipoprotéine lipase, qui est activée par l'apo CII et inhibée par l'apo CIII ; elles activent la LCAT (apo CI) et la captation des VLDL, et des chylomicrons (apo E).

Apolipoprotéine apo(a)

Particulièrement athérogène : elle a d'importantes homologies de structure avec le plasminogène. La lipoprotéine Lp(a) est une lipoprotéine de basse densité (VLDL) qui, par ces homologies, inhibe la fibrinolyse. Sa concentration est génétiquement déterminée et ne varie guère au cours de la vie. Elle résiste au traitement diététique et médicamenteux.

EXPLORATIONS DES LIPOPROTÉINES

Ne sont envisagés ici que les tests routiniers.

I. EXPLORATIONS DE PREMIÈRE INTENTION

1. Condition de prélèvement : Sujet à jeun depuis 12 heures Apports alimentaires : ceux dont le sujet à l'habitude.

2. Aspect du sérum décanté pendant 24 heures à 4 °C : a) un sérum trouble ou lactescent évoque une augmentation des triglycérides ; b) un sérum clair évoque une augmentation du cholestérol.

Dosage du cholestérol total

Le cholestérol total est mesuré par méthode enzymatique spécifique.

Dosage des triglycérides

Le dosage des triglycérides est effectué par méthode enzymatique.

1. Le taux plasmatique normal ne doit pas dépasser 1,50 g/l.

2. Une hypertriglycéridémie supérieure à 4 g/l doit faire d'abord faire rechercher une consommation excessive d'alcool, un diabète sucré ou une intolérance au glucose. Un contrôle est effectué après un traitement diététique approprié (réduction pondérale associée à une activité physique).

Dosage de la fraction HDL

1. Les fractions VLDL et LDL sont précipitées en présence de dextran ; dans le surnageant est dosé le cholestérol lié aux HDL (HDL-cholestérol, fraction « anti-athérogène »). Cette mesure par précipitation présente une limite d'utilisation en cas d'hypertriglycémie supérieures à 4 g/l.

2. Valeurs normales (HDL) : la concentration doit être supérieure à 0,35 g/l ; la concentration moyenne est de 0,45 g/l chez l'homme et de 0,55 g/l chez la femme non ménopausée.

3. Un taux inférieur à 0,35 g/l est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Cette hypoHDLémie est souvent associée à une hypertriglycémie, un diabète de type II ou une obésité. La correction de ces éléments est nécessaire en associant des mesures diététiques et une augmentation de la mobilité physique. En prévention secondaire, en cas d'échec du régime alimentaire, une hypertriglycémie avec un LDL-cholestérol inférieur à 1,0 g/l et un HDL inférieur à 0,40 g/l peut justifier la prescription d'un fibraté.

Calcul de la fraction LDL

1. Le cholestérol lié aux LDL (CLDL, fraction athérogène) est déduit de ces résultats selon la formule de Friedewald :

$$\text{CLDL (g/l)} = \text{cholestérol total (g/l)} - \frac{(\text{CHDL} + \text{triglycérides}) \text{ (g/l)}}{5}$$

Attention ! Cette formule n'est fiable que si triglycérides inférieurs à 4 g/l.

2. Il existe une simplification possible de la formule de Friedewald :

$$\text{LDL-cho} = \text{cholestérol total} - (\text{HDL-cho} + 0,16 \times \text{TG}) \text{ (g/l)}$$

ou

$$\text{LDL-cho} = \text{cholestérol total} - (\text{HDL-cho} + 0,37 \times \text{TG}) \text{ (mmol/l)}$$

3. On peut encore exprimer ces résultats selon le rapport suivant :

$$\frac{\text{Cholestérol total}}{\text{HDL-cholestérol}} < 4,5$$

4. Résultats normaux : LDL-cho inférieur à 1,60 g/l (4,4 mmol/l) ou à 1,00 g/l (2,6 mmol/l) s'il existe des facteurs de risque coronariens.

Les seuils de normalité des valeurs calculées sont à pondérer en fonction des facteurs de risque cardiovasculaire (voir les objectifs thérapeutiques p. 958).

Une dyslipidémie n'est retenue que par la confirmation d'anomalies lipidiques au cours de deux prélèvements sanguins réalisés à un mois d'intervalle.

II. TESTS SPÉCIALISÉS

Dosage des apoprotéines

Le dosage des apoprotéines A1 et B est effectué par immunodiffusion radiale ou immunonéphélométrie.

1. Pas d'indication dans la pratique quotidienne.

2. Il est réservé à des situations particulières comme les hypocholestérolémies majeures, les hyper- ou hypocholestérolémies HDL (respectivement > 1 g/l et $< 0,25$ g/l), les hypertriglycéridémies sévères (> 4 g/l).

3. Il représente le seul moyen permettant de quantifier les lipoprotéines (LDL, VLDL pour l'apo B et HDL pour l'apo A1) quand la formule de Friedewald n'est pas applicable pour des triglycérides supérieurs à 4 g/l.

4. Taux normaux : apo B $< 1,30$ g/l ; apo A1 compris entre 1,00 et 1,90 g/l ; Lp (a) $< 0,45$ g/l.

Électrophorèse des lipoprotéines

Elle est réalisée sur gel d'agarose ou gel de polyacrylamide : c'est une méthode d'estimation qualitative des lipoprotéines dont le principe est de séparer les lipoprotéines en fonction de leur charge électrique.

Elle est réservée au diagnostic des hypertriglycéridémies majeures, en particulier les hyperlipoprotéïnémies de type III et de type V.

Tsunami

Explorations ostéo-articulaires

par Ph. Vinceneux

ARTHROGRAPHIE

Technique

Injection intra-articulaire d'un produit radio-opaque hydrosoluble, d'air, ou des deux (double contraste).

Indications

Utile pour la recherche de corps étrangers, d'une chondromatose, d'une synovite villonodulaire. Surtout utilisée à l'épaule (recherche d'une rupture tendineuse, d'une capsulite), au genou (étude des ménisques, des ligaments croisés), à la hanche (recherche d'une capsulite, de corps étrangers). Ses indications ont diminué au profit de l'arthroscopie pour les articulations accessibles par cette technique.

Incidents

Réaction inflammatoire régressive en quelques jours. Risque d'inoculation septique lié à la ponction, responsable de manière exceptionnelle d'une arthrite septique.

ARTHROSCOPIE

Technique

Exploration visuelle de la cavité articulaire par un arthroscope en fibres de verre, sous anesthésie générale ou parfois locale, et après remplissage articulaire par du sérum physiologique.

Indications

1. Initialement, restreinte à des indications diagnostiques intéressant l'articulation du genou, la technique s'est ensuite largement développée, avec possibilité d'exploration du genou, de l'épaule, du coude, de la cheville et de la hanche. Utilisée à visée diagnostique pour l'exploration des lésions cartilagineuses (cartilage articulaire, bourrelet périarticulaire), méniscales, ligamentaires (ligaments croisés au genou), tendineuses (pathologie de la coiffe des rotateurs à l'épaule), synoviales (synovite villonodulaire, chondromatose synoviale).

2. Extension à des possibilités thérapeutiques : ablation de corps étrangers, résection méniscale, régularisation de lésions cartilagineuses, drainage articulaire dans les arthrites septiques, voire synovectomie ou réimplantation tendineuse.

EXAMEN DU LIQUIDE SYNOVIAL

Principe

Le liquide synovial est prélevé de manière aseptique sur billes de verre ou sur anticoagulant. Les examens suivants sont effectués :

1. Étude de l'aspect et de la viscosité du liquide.
2. Numération et formule des éléments.
3. Recherche de microcristaux uratiques (effilés en aiguille, avec forte biréfringence négative en lumière polarisée) et de microcristaux de pyrophosphate de calcium (plus courts, parallélipédiques, avec faible biréfringence positive en lumière polarisée).
4. Recherche de germes, à l'examen direct et en culture.
5. Éventuellement dosage des protides, de la lactico-déshydrogénase, ou du complément.

Résultats

On distingue :

1. Les *liquides dits « mécaniques »* (arthrose, lésions post-traumatiques, ostéochondromatose, ostéonécrose, arthropathies nerveuses...) : liquide visqueux et transparent, contenant moins de 1 000 cellules/mm³.
2. Les *liquides « inflammatoires »* (rhumatismes inflammatoires aigus ou chroniques, arthrites microcristallines, arthrites septiques ou tuberculeuses) : fluides et troubles, parfois puriformes (arthrites septiques et microcristallines) ; ils comportent plus de 2 000 cellules/mm³.
3. Les *liquides hémorragiques* (hémophilie, traumatisme).
4. Certains éléments sont caractéristiques d'une affection précise : goutte (microcristaux uratiques), pseudo-goutte ou chondrocalcinose articulaire (microcristaux de pyrophosphate de calcium), syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (inclusions cellulaires « virales »), arthrites septiques à pyogènes et tuberculeuses (découverte du germe responsable à l'examen direct et/ou en culture sur milieu adapté).

BIOPSIE DE LA SYNOVIALE

Technique

Habituellement ponction-biopsie au trocart, réalisée sous anesthésie locale, le plus souvent au genou. Si besoin, ponction-biopsie dirigée au cours d'une arthroscopie. Exceptionnellement, biopsie chirurgicale, pour certaines articulations dont l'abord est difficile.

Indications et résultats

Utile essentiellement pour le diagnostic des monoarthrites de cause indéterminée. Permet l'identification histologique de certaines dystrophies synoviales (synovite villonodulaire), arthrites inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose) ou infectieuses (tuberculose) et la mise en culture de la synoviale pour le diagnostic des arthrites infectieuses.

HYDROXYPROLINURIE

L'hydroxyproline est un acide aminé présent dans le collagène, dont l'élimination dans les urines reflète l'intensité de la résorption osseuse. Malgré son manque de sensibilité, ce dosage reste parfois utilisé dans cette indication. A été remplacé

par le dosage des protéines de liaison (pyridinoline et déoxypyridinoline, voir Pyridinolines urinaires ci-dessous) pour les études plus précises.

Technique

Nécessité d'un régime pauvre en collagène dans les 48 heures précédant le dosage.

Interprétation

1. Valeurs normales : 15 à 35 mg/24 h ($191 \pm 114 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$).

2. Augmentation dans la maladie de Paget, l'hyperparathyroïdie, les résorptions osseuses malignes, l'algodystrophie, l'ostéolyse thyroïdienne notamment.

PYRIDINOLINES URINAIRES

Protéines de liaison (« cross links ») assurant la stabilité des fibrilles collagènes. Dans le cartilage et dans l'os, ces protéines sont représentées par la pyridinoline et par la déoxypyridinoline. Ces composés sont présents dans l'alimentation, mais ne sont pas absorbés par l'intestin. Ils sont considérés comme des marqueurs sensibles de la résorption osseuse.

PHOSPHATASE ACIDE TARTRATE RÉSISTANTE

Syn : TRAP. La phosphatase acide résistant à l'acide tartrique est un marqueur de la résorption osseuse que l'on peut doser dans le sérum. Il s'agit d'une enzyme lysosomiale produite par les ostéoclastes au cours de la résorption osseuse. Son intérêt est cependant limité par sa présence dans de nombreux tissus, et sa place exacte en clinique reste discutée.

OSTÉOCALCINE

Syn : GLA protéine osseuse. Protéine de faible poids moléculaire, présente uniquement dans les tissus calcifiés, contenant de l'acide gammacarboxyglutamique (GLA). Synthétisée par les ostéoblastes, sous la dépendance de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Technique

Dosage dans le sérum par une méthode radio-immunologique.

Interprétation

Le taux sérique de l'ostéocalcine est un marqueur fidèle de l'ostéof ormation au cours des ostéopathies métaboliques. Il est élevé notamment à la puberté, au cours de l'hyperthyroïdie et de la maladie de Paget.

PEPTIDES D'EXTENSION DU COLLAGÈNE

Il s'agit de deux peptides N- et C-terminaux, libérés lors du clivage du procollagène de type I pour la formation des fibrilles de collagène. La mesure de leur taux plasmatique pourrait constituer un reflet de la formation osseuse, mais leurs modalités exactes d'utilisation en clinique ne sont pas clairement établies.

BIOPSIE OSSEUSE

Ne pas confondre ce prélèvement avec celui de la moelle osseuse (voir Biopsie médullaire, p. 1606) : les techniques anatomopathologiques sont différentes.

Technique

Prélèvement d'une « carotte » osseuse (corticale et spongieux) au trocart, sous anesthésie locale.

1. Elle peut être dirigée sous contrôle radiologique vers une lésion osseuse, ou être effectuée de manière systématique dans la crête iliaque pour étudier la minéralisation et le remodelage osseux (voir Méthodes d'étude de la minéralisation osseuse).

2. L'étude histologique peut être effectuée sur os décalcifié (étude qualitative) ou plus rarement sur os non décalcifié pour étude quantitative des paramètres du remodelage osseux (volume trabéculaire osseux, surfaces de résorption ostéoclastique et périostéocytaire, volume, surface et épaisseur de l'ostéoïde, vitesse de minéralisation).

Indications

1. Biopsie dirigée : diagnostic d'une lésion osseuse localisée (tumorale, infectieuse ou dystrophique).

2. Biopsie en crête iliaque : diagnostic d'un trouble de la minéralisation osseuse.

MÉTHODES D'ÉTUDE DE LA MINÉRALISATION OSSEUSE

I. RADIOGRAPHIE CONVENTIONNELLE

Appréciation très approximative de la minéralisation.

II. ACTIVATION NEUTRONIQUE

Enregistrement d'un rayonnement photonique émis par le ^{49}Ca radioactif produit après irradiation de l'os par des neutrons. Renseigne sur la quantité de calcium contenu dans le squelette. Méthode complexe, entraînant une irradiation non négligeable. Pas d'indication en routine.

III. ABSORPTIOMÉTRIE MONOCHROMATIQUE

Mesure l'atténuation d'un rayonnement monochromatique après traversée d'un segment osseux. Valable uniquement pour les os superficiels (tiers inférieur du radius habituellement). Rarement utilisée.

IV. ABSORPTIOMÉTRIE BIÉNERGÉTIQUE

Syn : Absorptiométrie biphotonique. Apprécie l'atténuation par le tissu osseux d'un double rayonnement d'énergies différentes. On utilise habituellement des rayons X (DEXA) dont la fiabilité est meilleure. L'irradiation est faible et le coefficient de variation inférieur à 2 %.

Indications

Cette technique permet d'étudier la minéralisation du corps vertébral grâce à des incidences latérales, ainsi que celle du col fémoral. Se prête bien à l'exploration et à la surveillance du contenu minéral osseux au cours de l'ostéoporose. Les résultats sont donnés en déviations standard par rapport à la valeur moyenne de la densité minérale osseuse dans la population générale, au pic maximum de masse osseuse à l'âge adulte (« T score »), ou à l'âge du patient (« Z score »).

V. TOMODENSITOMÉTRIE OSSEUSE

Mesure directe de la densité osseuse. Permet l'étude spécifique du rachis. Inconvénient : irradiation.

VI. ULTRASONS

L'atténuation des ultrasons par le tissu osseux résulte de leur absorption et de leur diffusion. Ces deux phénomènes sont liés respectivement à la masse et à la structure osseuse. L'étude par ultrasons ne peut être effectuée que sur des os superficiels ; en pratique, elle est effectuée le plus souvent au calcanéum. L'intérêt exact de cette technique, peu onéreuse et sans danger, pour la mesure de la densité osseuse et du risque fracturaire est encore en cours d'évaluation.

SCINTIGRAPHIE OSSEUSE

Injection intraveineuse d'un produit radio-actif, le diphosphonate marqué au ^{99}Tc , qui se fixe sur certaines lésions osseuses, notamment les lésions inflammatoires et évolutives, qui sont détectées par l'enregistrement de la radio-activité résultante issue de l'ensemble du corps.

Précautions

L'examen ne nécessite pas de préparation particulière. La dose radioactive totale injectée est très faible et ne présente pas de danger connu.

Contre-indication

Grossesse.

Indications

La scintigraphie osseuse est particulièrement utile pour la détection des métastases osseuses et pour l'identification des arthropathies infectieuses (spondylodiscites notamment), mais aussi pour la détection de certaines tumeurs bénignes (ostéome ostéoïde en particulier), de fissures osseuses, ou d'une algodystrophie.

TOMODENSITOMÉTRIE

Syn : Scanner. Voir Tomodensitométrie, p. 1755.

Indications

Peut être utile à l'exploration des tumeurs osseuses, des sciatiques (hernie discale, tumeur intrarachidienne, compression dans les parties molles), de la densité osseuse.

IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

Syn : IRM. Voir Imagerie par résonance magnétique, p. 1759.

Indications

1. Tumeurs, infections, fissures, algodystrophies, ostéonécroses osseuses.

2. Particulièrement utile pour l'exploration rachidienne (pathologie osseuse, médullaire, radiculaire, méningée...).

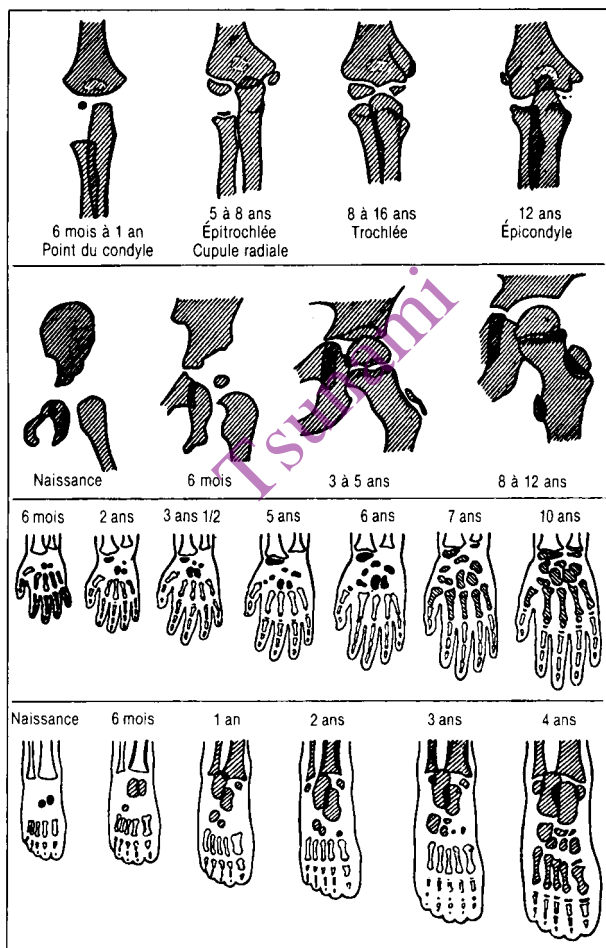
3. Indications possibles en pathologie articulaire (lésions méniscales ou des ligaments croisés au genou, ostéonécroses, mise en évidence d'une prolifération synoviale).

SACCORADICULOGRAPHIE

Voir Radiculographie et myélographie contrastée, p. 1718.

Indications

Conserve quelques indications très rares pour l'exploration des sciatiques d'origine vertébrale. Peut être le plus souvent remplacée par le scanner et/ou par l'IRM.

ÂGE OSSEUX

Explorations neurologiques

par F. Viader

EXPLORATIONS NEURORADIOLOGIQUES

Tableau 234. — Explorations neuroradiologiques.

TECHNIQUES	INDICATIONS ESSENTIELLES	CONTRE-INDICATIONS ET INCONVÉNIENTS
Scanner crânien	Lésions crâniennes, cérébrales et vasculaires	Irradiation Contre-indications au contraste iodé en cas de nécessité d'injection
Scanner rachidien	Lésions rachidiennes et discales	
Angio-scanner	Explorations vasculaires	Injection d'iode. Irradiation
Imagerie par résonance magnétique (IRM) crânienne et rachidienne	Toutes lésions intra-crâniennes, rachidiennes et intra-rachidiennes	Présence de métaux ferreux, claustrophobie, stimulateur cardiaque (et autres) Contre-indications au gadolinium (insuffisance rénale, grossesse)
Spectroscopie IRM	Différenciation entre tumeur et autre lésion, cytopathies mitochondriales	
Myélographie aux hydrosolubles	Discopathies. Malformations vasculaires de la moelle	Nécessité d'une ponction lombaire. Indications très rares
Angiographie cérébrale	Indications sélectives malformations vasculaires, accident vasculaire cérébral, radiologie interventionnelle	Risques de la ponction artérielle et du cathétérisme
Artériographie médullaire sélective	Angiomes de la moelle et fistules dures	Examen difficile ; risque d'accidents ischémiques médullaires graves ; indications rares
Tomographie par émission de positons (PET-scan)	Imagerie fonctionnelle : ischémie cérébrale, métabolisme cérébral ; neuropharmacologie (indications à l'étude) Bilan d'extension des cancers	Coût et limitation du nombre d'appareils
Tomographie monophotonique	Mesure du débit sanguin cérébral (semi-quantitative)	Examen isotopique Faible précision
DAT-scan	Évaluation des récepteurs dopaminergiques cérébraux	Examen isotopique Faible nombre d'appareils

TOMODENSITOMÉTRIE CÉPHALIQUE ET RACHIDIENNE

Syn : scanner. Principe : voir Tomodensitométrie, p. 1755.

Indications

1. Le scanner crânien visualise dans le plan axial les contours des structures encéphaliques et des ventricules. Il permet d'analyser l'atrophie, les cavités kystiques et l'effet de masse des processus expansifs. Les différences de densité du sang et des structures osseuses par rapport au tissu cérébral et au liquide céphalo-rachidien permettent le repérage des hémorragies, des calcifications et des fractures. Les infarctus ne sont visibles qu'après plusieurs heures. Le repérage des lésions tumorales ou inflammatoires est possible, mais leur analyse nécessite l'IRM.

2. Le scanner rachidien visualise les structures osseuses et discales. L'étude de la moelle exige l'IRM.

3. L'injection IV de contraste iodé montre les tumeurs hypervascularisées et les malformations vasculaires les plus volumineuses. L'angio-scanner (grâce aux appareils « multibarrettes ») permet d'explorer les troncs supra-aortiques et le polygone de Willis, en particulier les anévrismes. Il est possible avec un logiciel approprié d'évaluer le débit sanguin cérébral régional, de manière semi-quantitative et au cours des accidents vasculaires ischémiques de repérer la zone dite de « pénombre ischémique » qui est la cible potentielle des procédures de revascularisation en urgence (thrombolyse).

IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE EN NEUROLOGIE

Principe : voir Imagerie par résonance magnétique, p. 1759.

L'IRM a plusieurs avantages sur le scanner X : absence d'irradiation, meilleure définition anatomique, multiplicité de séquences permettant une analyse fine de la densité des tissus et obtention de coupes dans les trois plans de l'espace. Les avantages du scanner sont le moindre coût, le plus grand nombre d'appareils et donc la plus grande facilité d'accès à l'examen, la meilleure faisabilité (absence de contre-indications, rapidité). Il est donc important de savoir sélectionner les indications de ces deux examens.

Indications

Les indications respectives du scanner et de l'IRM évoluent à mesure que la technique progresse. L'IRM est devenue indispensable au diagnostic des tumeurs, de la sclérose en plaques et de toutes les lésions médullaires en particulier des compressions. Le scanner reste l'examen de première intention en traumatologie, en pathologie disco-vertébrale, et chaque fois que les circonstances rendent l'IRM impossible : patient agité, IRM inaccessible, contre-indication absolue telle qu'un stimulateur cardiaque ou des éclats métalliques intracrâniens ou oculaires.

1. Dans les affections cérébro-vasculaires, si le scanner suffit pour détecter les hémorragies, l'IRM de diffusion a la grande supériorité de visualiser les lésions ischémiques dès leur constitution. La séquence de perfusion donne les mêmes informations que le scanner de perfusion. La spectroscopie donne des informations sur la composition du tissu cérébral. Ses indications sont limitées. L'IRM dite en « tenseur de dif-

fusion » permet l'étude sélective des faisceaux de substance blanche (tractographie). Il est également possible en IRM de visualiser les vaisseaux sans injection de contraste par la séquence « TOF » (*time of flight*).

2. Dans les affections rachidiennes, l'IRM a rendu obsolète la myélographie. La radiculographie lombaire garde quelques indications exceptionnelles (compression radiculaire purement orthostatique par exemple).

Interprétation

1. Le liquide céphalorachidien donne un signal bas, apparaissant en noir sur les séquences courtes, et un signal intense sur des séquences longues, apparaissant en blanc.

2. La séquence T2* (ou écho de gradient) montre les hémorragies sous forme d'hyposignal.

3. La séquence FLAIR est particulièrement utile pour l'étude de la substance blanche.

4. L'injection de Gadolinium donne les mêmes informations que le scanner avec injection d'iode.

TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS EN NEUROLOGIE

Principe : voir Tomographie par émission de positons, p. 1761.

L'exploration encéphalique a été le premier champ d'application de cette méthode. Elle fournit des renseignements uniques sur l'activité fonctionnelle des structures examinées, qui complètent et amplifient les renseignements anatomiques. Elle reste néanmoins encore peu accessible et, pour une part importante, du domaine de la recherche.

Indications

1. En neurologie, Le PET-scan utilisant le ^{18}F FDG comme traceur peut notamment contribuer à différencier des radionécroses de tumeurs cérébrales, à localiser des foyers épileptiques dans le lobe temporal et à détecter des métastases.

2. Le DAT-scan est une méthode d'exploration des récepteurs dopaminergiques centraux à l'aide d'un traceur spécifique, le ioflupane ^{123}I . Il est utilisé en cas de syndrome parkinsonien pour distinguer une cause iatrogène (résultat normal) d'une cause dégénérative (hypofixation).

3. La tomographie d'émission monophotonique à l'aide du traceur $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexaméthyl-propylène-amine-oxime (HMPAO) donne une évaluation semi-quantitative du débit sanguin. Un hypodébit localisé dans une zone normalement vascularisée indique une probable perte neuronale (intérêt dans les démences dégénératives).

ÉLECTROENCÉPHALOGRAMME

Enregistrement de l'activité électrique cérébrale par des capteurs disposés de manière symétrique sur le cuir chevelu. L'appareillage permet d'amplifier une différence de potentiel entre deux électrodes (dérivation). La durée standard d'enregistrement est d'environ 20 minutes et comporte un enregistrement de repos, yeux fermés, deux épreuves d'hyperpnée de 3 minutes et une épreuve de stimulation lumineuse intermittente.

I. EEG NORMAL

Adulte éveillé

Il comporte :

- a) un rythme alpha (8 à 13 cycles/s), bipariéto-occipital, symétrique, disparaissant à l'ouverture des yeux ;
- b) un rythme bêta (13 cycles/s), fronto-rolandique ;
- c) un rythme delta (4 à 7 cycles/s), région temporale antérieure.

Sommeil

Caractérisé par des modifications cycliques du tracé par périodes de une heure trente environ : chaque cycle comporte quatre phases de sommeil à ondes lentes (phase 4 : activité delta permanente) et une phase de sommeil paradoxal (ou rapide) qui correspond à la période du rêve, de résolution musculaire totale et de mouvements oculaires rapides. Une nuit de sommeil comporte en général quatre à six cycles.

II. EEG DANS L'ÉPILEPSIE

1. *Au cours des crises*, il est par définition toujours perturbé.

a) Absences du petit mal : présence de pointes-ondes à 3 par seconde, bilatérales et synchrones, à début et fin brusques correspondant à l'absence clinique.

b) Crise de grand mal : activité diffuse de plus en plus ample et lente à la phase tonique. Pendant la phase clonique, chaque secousse musculaire correspond à une décharge de pointe ; dans la phase post-critique, le tracé peu ample, très lent, s'amplifie progressivement. Le tracé EEG peut montrer des signes en foyer.

2. *En dehors des crises*, l'EEG varie selon la cause de l'épilepsie. La mise en évidence d'anomalies paroxystiques peut nécessiter des techniques de sensibilisation comme le tracé de sommeil.

a) Les anomalies intercritiques sont constantes dans certaines épilepsies idiopathiques comme le petit mal absences (mêmes anomalies que pendant les absences) ou l'épilepsie myoclonique juvénile.

b) L'EEG est perturbé dans les épilepsies avec encéphalopathie mais ne montre pas nécessairement d'anomalies paroxystiques.

c) Le tracé intercritique peut aussi être normal dans certaines épilepsies lésionnelles ou cryptogéniques, retardant le diagnostic, ou montrer des signes de souffrance en rapport avec la lésion causale.

III. AUTRES INDICATIONS DE L'EEG

1. Les tumeurs peuvent entraîner des anomalies électriques en foyer dans le parenchyme cérébral qui les entoure ou des anomalies diffuses quand elles sont profondes et proches de la ligne médiane (voir figure : tracés C, D, E).

2. Dans les encéphalites nécosantes (herpès), la panencéphalite sclérosante subaiguë, la maladie de Creutzfeldt-Jakob, on peut observer des activités électriques périodiques de grande valeur diagnostique.

3. Dans les encéphalopathies métaboliques, l'EEG est habituellement perturbé. Dans l'encéphalopathie hépatique au stade IV, il existe des ondes lentes, triphasiques, bilatérales à maximum antérieur. Cet aspect peut être observé dans l'encéphalopathie respiratoire. Des modifications EEG sont aussi décelées au cours de l'hypoglycémie, l'hyponatrémie, l'anoxie cérébrale et l'encéphalopathie urémique.

4. L'EEG est utile à la surveillance des comas de toute origine et au diagnostic des états confusionnels en particulier pour la recherche d'un état de mal non convulsif.

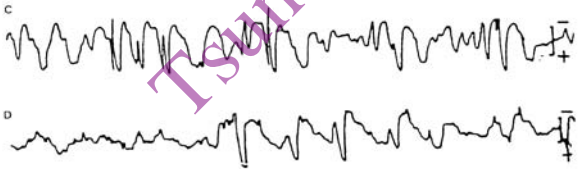
5. L'EEG plat est un des critères requis pour le diagnostic de mort cérébrale (voir p. 1162).



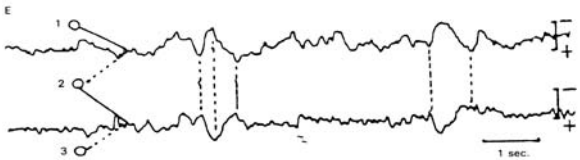
A. Tracé normal avant et après l'ouverture des yeux. Au rythme α (10 cm/s) du début du tracé, fait suite un rythme β (fréquence rapide et irrégulière), qui correspond à la mise en activité du cerveau enregistré.



B. Tracé d'un malade atteint de petit mal : une absence commence à l'endroit du tracé marqué par une croix. Sa traduction électrique, très particulière, pathognomonique de l'épilepsie, est faite de la succession rythmique de pointes et d'ondes alternées.



C et D. Exemples de tracés d'épilepsie secondaire à une lésion en foyer. C correspond à une lésion superficielle d'un lobe frontal. D correspond à une lésion relativement profonde d'un lobe temporal.



E. Tracés enregistrés chez un malade porteur d'une tumeur cérébrale. De grandes ondes lentes, peu rythmiques, en sont l'expression électrique. L'opposition de phase, lisible dans l'enregistrement de deux régions voisines avec un point commun, permet de situer la projection de la tumeur entre ces deux régions (électrode 2).

Tracés du laboratoire d'électro-encéphalographie de la Salpêtrière.

POTENTIELS ÉVOQUÉS

Activité électrique corticale enregistrée au niveau du scalp en réponse à des stimulations visuelles, somesthésiques, ou auditives (voir Potentiels évoqués visuels, p. 1743 et Potentiels évoqués auditifs, p. 1749).

Indications

Le recueil des potentiels évoqués visuels est utile pour le diagnostic de sclérose en plaques quand ils montrent une atteinte infraclinique du nerf optique. Les potentiels évoqués somesthésiques sont perturbés au cours des lésions médullaires et peuvent permettre d'en situer le niveau par comparaison entre les résultats obtenus par stimulation des membres supérieurs et inférieurs. Les potentiels auditifs peuvent apporter des arguments en faveur de l'origine rétro-cochléaire d'une hypoacousie.

RADICULOGRAPHIE ET MYÉLOGRAPHIE CONTRASTÉES

L'utilisation de produits hydrosolubles permet de produire d'excellentes images des racines lombosacrées lorsque le produit est introduit par ponction lombaire. Il peut être également utilisé par voie sous-occipitale pour rechercher des lésions cervicales ou dorsales.

Indications

Elles sont aujourd'hui réduites à des cas particuliers (contre-indication absolue à l'IRM).

EXAMEN ÉLECTRONEUROMYOGRAPHIQUE

I. ÉLECTRODIAGNOSTIC DE STIMULATION

Application, à des fréquences variables sur le muscle ou (et) sur les nerfs moteurs, de chocs électriques (courants dits galvaniques, faradiques et progressifs), dont on fait varier l'intensité et la durée. L'observateur, qui doit être très expérimenté, note les seuils d'excitabilité, le type de la réponse, la fatigabilité.

Résultats

La réaction de ralentissement globale (ou réaction de dégénérescence) traduit une atteinte neurogène périphérique. Elle se produit 3 ou 4 semaines après l'installation du déficit moteur. Elle associe une inexcitabilité du muscle par le nerf, la disparition de l'excitabilité du muscle par des courants brefs, une lenteur galvanique. La réaction peut être partielle.

On peut également observer l'existence d'une réaction myotonique (maladie de Steinert ou de Thomsen), d'un galvanotonus, d'une réaction de fatigue de Jolly (myasthénie).

II. ÉLECTROMYOGRAPHIE

Syn : électrodiagnostic de détection. On recueille, par une électrode in situ, les potentiels électriques musculaires. L'enregistrement des potentiels d'action implique de disposer d'amplificateurs, d'un oscilloscope, d'une caméra et d'une sortie sur haut-parleur (électromyographie). On peut combiner stimulation et détection pour détecter des fibrillations provoquées, une fatigabilité anormale et déterminer la vitesse de conduction des fibres nerveuses motrices.

Résultats

1. Processus neurogènes périphériques : on y observe des potentiels de fibrillation, des potentiels de fasciculation (corne antérieure), l'existence de tracés « simples » ou « intermédiaires » à fréquence élevée. L'électromyographie contribue au diagnostic topographique.

2. Processus myogènes : absence d'activité au repos, diminution de la durée et de l'amplitude des potentiels d'unité motrice ; tracés trop riches pour la force déployée au cours d'un mouvement donné. La dermatomyosite comporte des potentiels déchiquetés de longue durée. Les potentiels myotoniques à hautes fréquences sont caractéristiques.

3. Myasthénie : la répétition d'un même mouvement se traduit par une diminution du nombre des unités motrices et la baisse de leur amplitude.

4. L'électromyographie est également utile dans les atteintes centrales, les dystonies et mouvements anormaux.

III. VITESSES DE CONDUCTION NERVEUSE

Elles dépendent du nombre de fibres myélinisées de grande taille présentes dans le nerf étudié et de leur myélinisation.

Résultats

1. Les potentiels d'action sensitifs sont diminués en cas de perte des grosses fibres myéliniques. Les vitesses de conduction nerveuses sont peu diminuées dans ces cas, mais les nerfs deviennent ensuite inexcitables quand le nombre de grosses fibres restantes devient insuffisant pour engendrer un potentiel détectable. C'est le cas des polyneuropathies alcooliques, de certaines polyneuropathies toxiques après traitement par le cisplatine par exemple, ou du diabète.

2. La diminution des vitesses de conduction, l'allongement des latences distales avec conservation relative des potentiels d'action témoignent d'un processus de démyélinisation tel qu'on l'observe dans les polyradiculonévrites aiguës ou chroniques ou certaines neuropathies familiales. On décèle également en pareil cas une dispersion temporelle des potentiels et des blocs de conduction : réduction d'amplitude du potentiel obtenu par stimulation proximale par rapport à la stimulation distale.

3. Il peut exister une association des phénomènes de démyélinisation et de la perte axonale, en particulier dans les neuropathies démyélinisantes chroniques.

BIOPSIE NERVEUSE

L'étude d'une biopsie nerveuse peut être d'un grand intérêt à condition d'en connaître les indications et de confier sa réalisation et son étude à des spécialistes.

Les méthodes d'étude morphologique du nerf comportent la classique inclusion dans la paraffine après fixation dans le formol. Cette méthode reste très utile pour la recherche de vascularite, de lèpre ou d'amylose, mais ne permet pas l'étude fine des fibres nerveuses contenues dans l'endonèvre. Pour étudier ces dernières, il faut avoir recours aux méthodes d'inclusion dans les plastiques après fixation en glutaraldéhyde, permettant des coupes semi-fines pour la microscopie et des coupes ultrafines pour les études en microscopie électronique, dans les rares cas où elle serait utile. L'étude des fibres isolées par dissociation (teasing) permet une évaluation plus précise du type de pathologie en cause (démyélinisation segmentaire, dégénérescence wallérienne) ; toutefois, il s'agit d'une méthode longue et

demandant une certaine habitude. Les techniques d'immunofluorescence ou immunoperoxydasiques visant à mettre en évidence des dépôts anormaux dans l'endonèvre ne semblent pas suffisamment fiables pour apporter des renseignements utiles au patient.

Principales indications

1. Ses principales indications sont la recherche d'une vascularite, d'une lèpre, d'une sarcoïdose, d'une amylose, d'infiltrations cellulaires malignes, de maladie affectant la myéline, les cellules de Schwann, ou les deux.

2. La biopsie nerveuse n'est en général pas indiquée pour affirmer la présence ou l'absence d'une neuropathie, ce qui peut être fait par les examens cliniques et électrophysiologiques, mais peut servir à évaluer l'évolutivité d'une neuropathie.

BIOPSIE MUSCULAIRE

Dans tous les cas, il est préférable de confier l'étude des biopsies musculaires à des laboratoires très spécialisés.

Indications

1. La biopsie musculaire peut apporter des renseignements sur les vaisseaux intramusculaires, en particulier dans la recherche de vascularite, ou sur d'éventuelles anomalies inflammatoires comme dans la sarcoïdose.

2. Devant une atrophie musculaire ou un déficit moteur d'origine périphérique, cet examen peut préciser l'origine myogène ou neurogène du trouble, grâce à la disposition des fibres atrophiques. L'étude du groupement des fibres du même type grâce aux techniques histo-enzymologiques sur coupes congelées donne de bons renseignements à cet égard, mais c'est une technique coûteuse et la fiabilité de cette méthode n'est pas tellement supérieure à celle de l'électromyogramme dans cette indication.

3. Les méthodes histoenzymatiques sont très utiles dans le diagnostic des myopathies et anomalies métaboliques congénitales. Comme les études en microscopie électronique, elles peuvent apporter des renseignements intéressants dans les dystrophies musculaires, mais montrent très rarement des aspects pathognomoniques.

EXAMEN DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

Voir Liquide céphalo-rachidien, p. 1547.

Explorations en gynécologie

par A. Gompel

BACTÉRIOLOGIE CERVICOVAGINALE

Examen extemporané des leucorrhées.

Examen direct

Prélever divers points de la cavité vaginale, étaler sur une lame, dissocier dans une goutte de sérum physiologique avant application d'une lamelle. Au grossissement de 250 ou de 400, on identifie rapidement les principales causes de leucorrhées.

1. Vaginite mycosique : réaction inflammatoire modérée et présence de spores et de filaments mycéliens.

2. Vaginite à *Trichomonas* : réaction inflammatoire intense et *Trichomonas* ovoïdes groupés en rosettes et animés de mouvements de balancement.

3. Vaginite bactérienne : réaction inflammatoire intense avec de nombreux germes.

4. Leucorrhées desquamatives : présence uniquement de cellules vaginales en très grand nombre, sans réaction inflammatoire.

Examens microbiologiques

1. Culture et antibiogramme des prélèvements cervicaux, vaginaux et urétraux, avec recherche de gonocoque (milieu spécial « TGV »), *Candida*, *Trichomonas*, mycoplasme (milieu spécial), *Chlamydia* (milieu spécial ou PCR). La présence de germes tels que des staphylocoques, colibacilles, *Proteus*, *Haemophilus* n'est pas obligatoirement pathologique car la cavité vaginale est normalement septique. La présence de bacilles de Döderlein est physiologique.

2. La recherche de BK ne peut être faite que sur le sang des règles prélevées par aspiration endo-utérine ou recueil dans une cape cervicale (voir Tuberculose utéro-annexielle, p. 1348).

CYTOLOGIE CERVICOVAGINALE ET ENDOMÉTRIALE

Il est essentiel que le prélèvement porte sur la zone de jonction entre l'épithélium stratifié exocervical et l'épithélium endocervical cylindrique. Cette jonction peut être apparente ou située dans l'endocol. Certains conseillent de ne plus pratiquer que les frottis exo- et endocervicaux. Rythme des frottis : voir États précancéreux du col utérin, p. 1338. Les frottis peuvent détecter une infection inapparente. Celle-ci peut modifier leur aspect (voir ci-dessus) : il faut alors les contrôler après un traitement anti-infectieux local.

Technique

1. Classiquement, deux prélèvements sont réalisés :

a) exocervical à l'aide de la spatule d'Ayre ou d'un tampon serré ;

b) endocervical avec une cytobrush. Chaque prélèvement est étalé régulièrement sur une lame et fixé.

Des frottis en couche minces sont de plus en plus souvent réalisés et nécessitent une technique différente. Ils coûtent plus cher, n'apportent pas de meilleure spécificité ont le seul intérêt d'une plus grande rapidité d'utilisation et de pouvoir faire une recherche d'HPV sur le même prélèvement.

2. Le prélèvement endométrial est plus difficile à réaliser et un peu douloureux. On peut utiliser une pipelle de Cormier ou une canule de Novak.

Indications

1. Dépistage des dysplasies du col et du cancer du col et du vagin. De 2 ans après le début de la vie sexuelle jusqu'au bout de la vie.

2. L'état hormonal est apprécié grossièrement par ce moyen. Les œstrogènes font desquamer des cellules superficielles à noyaux pycnotiques et cytoplasme éosinophile. En l'absence d'œstrogènes, on ne trouve que des cellules basales à grands noyaux et non des éosinophiles. Avant la puberté, on ne trouve que des cellules basales. Après la ménopause, les frottis servent à apprécier objectivement l'état trophique local. Chez la femme réglée, l'évaluation hormonale est supplantée par les dosages.

BIOPSIE D'ENDOMÈTRE

Technique

Effectuée au mieux lors d'une hystéroscopie diagnostique qui permet de diriger la biopsie. Le prélèvement endo-utérin est réalisé à l'aide d'une sonde de Novak ou par aspiration avec une sonde de Bordier. Les fragments obtenus, après un franchissement plus ou moins aisé de l'isthme, sont fixés pour examen anatomopathologique.

Indications

1. Métorragies : diagnostic d'hyperplasie, de dysplasie, voire de cancer de l'endomètre, surtout dans la période ménopausique.

2. Étude de la réceptivité hormonale de l'endomètre. En première phase du cycle, sous l'effet de l'œstradiol, l'endomètre prolifère. En deuxième phase, sous l'action conjuguée de l'œstradiol et de la progestérone, il prend un aspect sécrétoire en se chargeant de glycogène. On peut ainsi « dater » un prélèvement en fonction d'un cycle théorique de 28 jours.

3. Dans l'exploration des stérilités, on effectue le prélèvement vers le 10^e jour du plateau thermique, couplé au dosage hormonal. Il sert au diagnostic d'insuffisance lutéale, à l'appréciation de la réceptivité hormonale de l'endomètre, à la recherche d'une endométrite chronique. Il est actuellement supplanté par l'évaluation de l'aspect endométrial à l'échographie et sous hystéroscopie.

4. Diagnostic de tuberculose latente de l'endomètre. On prélève l'endomètre après avoir prolongé le cycle à l'aide d'un progestatif pour mettre en évidence des follicules tuberculeux.

Contre-indications

Grossesse, infection génitale.

CŒLIOSCOPIE DIAGNOSTIQUE

Technique

1. Sous anesthésie générale, et après création d'un pneumopéritoine, l'endoscope à lumière froide introduit par une petite incision sous-ombilicale a amélioré les conditions de cet examen qui exige une hospitalisation de 24 heures.

2. Divers gestes annexes peuvent être pratiqués : test de perméabilité tubaire au bleu de méthylène, biopsie d'ovaire, ponction de kyste fonctionnel, prélèvement pour étude de la cytologie péritonéale, libération d'adhérences péritonéales, stérilisation tubaire, fibroscopie des ampoules tubaires qui permet de voir la muqueuse tubaire, de repérer des lésions intratubaires et de libérer des adhérences en cas de stérilité.

Indications

Diagnostiques actuellement supplantées par l'imagerie non invasive ; surtout utilisée comme traitement des lésions gynécologiques.

1. Diagnostic de la stérilité. À ne faire qu'au terme des explorations, si l'on suspecte une cause tubopéritonéale, ou si la stérilité paraît expliquée après au moins un délai de 2 ans.

2. Diagnostic d'une grossesse extra-utérine, de douleurs pelviennes expliquées, d'un état malformatif.

3. Surveillance post-opératoire d'une tumeur maligne opérée.

4. Stérilisation tubaire si la mise en place d'un micro-implant (Essure) par hystéroscopie est impossible.

Incidents et accidents

1. Risque anesthésique.

2. La création du pneumopéritoine peut être une source de complications locales, de même que les manœuvres complémentaires.

3. Tout antécédent d'intervention abdominale basse, de péritonite, toute cicatrice médiane sous-ombilicale peut être une source d'adhérences rendant la coelioscopie impossible et crée des conditions qui facilitent la survenue de complications.

COLPOSCOPIE

Examen du col utérin et de la paroi vaginale à l'aide d'un système optique grossissant de 10 à 20 fois sous un puissant éclairage. Il doit être réalisé en phase pré-ovulatoire en cas de cycles naturels ou sous préparation œstrogonique.

Technique

L'application d'acide acétique facilite le repérage des lésions qui peuvent aussi être précisées par l'application de Lugol ou test de Schiller. Le principe de ce test est le suivant : seules les cellules mûres chargées de glycogène fixent l'iode, devenant brun acajou ; les tissus immatures, non stratifiés, anormaux, relativement dépourvus de glycogène, ne fixent pas l'iode et apparaissent en clair. Ces tissus iodonegatifs ne sont pas tous des cancers : les cellules cylindriques, les tissus jeunes de réépithélialisation, les muqueuses carencées en œstrogènes ne

prennent que peu, ou pas, le Lugol. L'examen en colposcopie permet d'orienter la ou les biopsies du col.

On classe les images colposcopiques en images typiques probablement bénignes : muqueuse originelle, ectopie, réépithélialisation normale, muqueuse atrophique, colpité, bourgeonnement bénin. Les images atypiques sont : les leucoplasies, image de « base », de « mosaïque », érosion, irrégularité vasculaire, réépithélialisation atypique, prolifération cancéreuse.

Indications

La colposcopie ne répond pas aux critères de dépistage. Elle doit être réalisée en cas d'anomalie cellulaire sur les frottis ou s'il existe un aspect anormal du col ou du vagin ou en cas de métrorragies (notamment provoquées).

COURBE MÉNOTHERMIQUE

Pendant la phase folliculaire du cycle ou phase hypothermique, la température est variable d'un jour à l'autre et plutôt basse, vers 36,5-36,7 °C. Au moment de l'ovulation, elle descend à son minimum. Cette phase hypothermique est normalement de 14 jours, mais peut avoir une durée variable d'une femme à l'autre, voire d'un cycle à l'autre. L'ovulation se situe la veille de la réascension thermique de 0,2 à 0,5 °C. Cette période de réascension est comprise dans la phase lutéale ou phase hyperthermique qui suit. La température y est constante, oscillant peu autour de 37 °C. Cette phase dure constamment 12 à 16 jours. Au-delà de 16 jours, il y a fécondation et nidation. L'ascension thermique est due à la sécrétion de progestérone par le corps jaune. Cette hyperthermie se prolonge et se majore s'il y a grossesse.

Technique

La température basale doit être prise par voie rectale, au réveil, le matin avant le lever, à partir du 1^{er} jour des règles. Elle est notée sur un graphique particulier.

Causes d'erreurs

L'ensemble de la courbe, normalement diphasique, peut être décalé vers le bas ou bien au contraire vers le haut. Ces aspects ne sont pas pathologiques. Un réveil précoce abaisse la température ; au contraire, un coucher tardif, un lever tardif élèvent la température basale. Les courbes peuvent être difficiles à lire si elles ne comportent pas tous les points. Mieux vaut une courbe faite correctement sur peu de cycles qu'incomplète sur des mois.

Indications

1. Appréciation du caractère ovulatoire des cycles, exploration de la fonction lutéale.
2. Interprétation des dosages hormonaux.
3. Localisation de la période ovulatoire pour la réalisation de tests post-coïtaux ou pour déterminer le moment où doit être réalisée une insémination artificielle avec donneur ou une insémination intra-utérine avec sperme du conjoint (en association avec les dosages de E2 et LH et les données de l'échographie de monitoring folliculaire).
4. Surveillance de traitements hormonaux de la stérilité.

ÉCHOTOMOGRAPHIE EN GYNÉCOLOGIE

Voir le principe de l'échographie, p. 1756.

Technique

1. La voie endovaginale est l'examen de première intention. Elle est réalisée sur une patiente en décubitus dorsal avec une sonde intravaginale qui permet une meilleure définition de l'image.

2. La voie abdominale est réservée aux femmes vierges. Elle se fait vessie pleine. La qualité est entravée en cas d'obésité et d'aérocolie.

Indications

1. Affection ovarienne fonctionnelle ou organique, kystique, pleine, ou hétérogène.

2. Fibromes utérins : diagnostic, localisation anatomique (interstitiel, sous-séreux, sous-muqueux), échostructure.

3. Maladie de l'endomètre : atrophie, hypertrophie simple ou polyoïde, hyperplasie endométriale glandulokystique, polype, cancer de l'endomètre (précise l'invasion néoplasique du myomètre).

4. Localisation d'un stérilet apparemment absent.

5. Diagnostic de grossesse extra-utérine : la fiabilité du couple échographie endovaginale-bêta-hCG plasmatique avoisine les 98 %. L'échographie apporte un diagnostic de certitude lorsqu'un sac gestationnel est visualisé en dehors de la cavité utérine, ou un diagnostic de présomption dans le contexte clinique en objectivant un épanchement liquidien du cul-de-sac de Douglas, une masse latéro-utérine arrondie et hétérogène, une image de pseudo-sac.

6. L'infection tubaire n'a le plus souvent aucun signe échographique spécifique. Parfois les images sont évocatrices de pyosalpinx ou d'hydrosalpinx.

7. Surveillance et orientation des traitements d'induction d'ovulation (nombre et taille des follicules).

8. Prélèvement d'ovocytes pour fécondation in vitro.

HYSTÉROSALPINGOGRAPHIE

Les progrès de l'échographie et de l'hystéroscopie diagnostique en ont réduit l'intérêt pour l'exploration des affections utérines, limité aujourd'hui à la visualisation des trompes pour le diagnostic des infertilités.

Technique

1. Chez les femmes réglées, on choisit la période pré-ovulatoire (vers le 12^e jour du cycle). La prescription d'un antispasmodique est opportune. Elle ne peut se faire en deuxième phase de cycle d'une part en raison du risque de grossesse et d'autre part car la progestérone et les progestatifs dilatent la cavité et ne permettent pas l'injection optimale des trompes. Il ne faut donc pas la faire sous œstroprogestatifs combinés ou progestatifs.

2. Seuls les produits hydrosolubles doivent être utilisés. Une préparation anti-allergique s'impose en cas de terrain allergique. Six clichés suffisent pour éviter une irradiation abusive des ovaires :

a) une face sans préparation ;

b) une face après injection de 1 à 2 ml avec une bonne traction sur le col pour défléchir l'utérus et le présenter de face ;

c) une face en réplétion après 1 à 2 ml de plus, opacifiant bien les trompes avec un début de passage péritonéal ;

d) un profil strict sans traction sur le col ;

e) une face après injection supplémentaire de 1 à 2 ml pour visualiser le passage tubopéritonéal. Ce cliché, fait en évacuation, permet de revoir l'utérus en couche mince et de voir l'isthme ;

f) une face de contrôle, 20 minutes après avoir fait lever la patiente. Sur ce cliché, on apprécie la diffusion du produit dans le péritoine ; à ce moment l'utérus et les trompes doivent être vides.

Sur chaque cliché, on doit voir le contour osseux de la cavité pelvienne, l'utérus et les trompes.

Indications

1. Exploration tubaire dans les stérilités conjugales essentiellement.
2. Éventuellement, si les autres explorations ne sont pas disponibles, métrorragies, dysménorrhées secondaires, malformations utérines, tuberculose génitale latente, endométriose.

Contre-indications, incidents et accidents

Grossesse, infection génitale active, métrorragies abondantes. Au décours d'une infection annexielle, il faut attendre au moins 6 mois de guérison pour proposer une hystérographie et réaliser celle-ci sous un traitement antibiotique. Une prescription antibiotique est nécessaire si, lors de cet examen, on découvre un hydrosalpinx ou une poche de rétention péritonéale. Les incidents infectieux sont ainsi raréfiés. Les accidents allergiques à l'iode sont rares.

HYSTÉROSCOPIE DIAGNOSTIQUE

Technique

Elle peut être faite en ambulatoire. Sauf indication particulière, elle doit être réalisée en première phase de cycle avec une distension gazeuse. Chez les femmes ménopausées, une préparation œstrogénique est souvent nécessaire pour pouvoir accéder à la cavité utérine.

Indications

1. Métrorragies pour reconnaître les polypes, l'hypertrophie ou l'atrophie endométriale, l'adénomyose, un cancer. Elle permet de diriger les biopsies d'endomètre.
2. Diagnostic et libération de synéchies.
3. Stérilité : stérilités inexplicables, échecs d'implantation, avortements à répétition.

Contre-indications

Grossesse, infection génitale. Traitements progestatifs. Les saignements gênent la vision.

Incidents

Perforations utérines, déchirures cervicales, complications infectieuses, complications de distension (embolie gazeuse, bradycardie, douleurs scapulaires).

IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE EN GYNÉCOLOGIE

Voir le principe de l'IRM, p. 1759.

I. SÉNOLOGIE**Indications**

1. Surveillance des patientes porteuses de prothèses mammaires en silicone (recherche de complications locales et dépistage du cancer du sein).
2. Recherche de récurrence de cancer du sein après traitement conservateur.
3. Évaluation de la réponse tumorale des cancers inflammatoires ou localement avancés après chimiothérapie néo-adjuvante.
4. Étude de l'extension d'un cancer du sein en cas de doute sur l'existence d'un cancer multifocal ou multicentrique.
5. Dépistage systématique du cancer du sein chez des femmes à haut risque (porteuses du gène *BRCA1* ou *BRCA2* ayant opté pour une surveillance sans mastectomie préventive, ou surveillance après exérèse) et chez des femmes présentant des seins denses.
6. Son intérêt dans l'évaluation des lésions suspectes (opacité ou micro-calcifications) est en cours d'évaluation.

II. AFFECTIONS PELVIENNES**Indications**

1. Diagnostic et surveillance des endométrioses.
2. Diagnostic des malformations utérines : examen de choix lorsque l'échographie n'est pas déterminante.
3. Cancer du col : évaluation du volume tumoral et des rapports anatomiques de la tumeur avant le traitement ; surveillance après traitement.
4. Cancer de l'endomètre : examen de choix pour l'évaluation de l'extension au myomètre profond.
5. Origine des masses pelviennes volumineuses.

TEST POST-COÏTAL

Syn : test de Hühner. Il est essentiel dans l'exploration de la stérilité du couple et la surveillance du traitement. Il explore à la fois la qualité de la glaire, la mobilité des spermatozoïdes, et leur compatibilité.

Technique

Il doit être pratiqué dans les 24 à 48 heures précédant la date supposée de l'ovulation. La courbe ménothermique, établie simultanément, doit être encore basse. Il ne faut pas troubler les habitudes du couple ; ce test peut être fait 6 à 12 heures après le rapport sexuel. La glaire est prélevée par expression du col et par aspiration dans l'endocol. On note sur chaque prélèvement le nombre de spermatozoïdes mobiles et

progressant par champ au grossissement de 400. Le prélèvement le plus endocervical est le plus intéressant, car c'est à ce niveau que les spermatozoïdes sont les plus mobiles.

Interprétation

1. Le test est positif s'il y a plus de 5 spermatozoïdes mobiles par champ sur le prélèvement endocervical ; il est positif faible au-dessous de ce chiffre et négatif en l'absence de spermatozoïdes ; on peut enfin le qualifier de très riche s'il y a plus de 20 spermatozoïdes par champ. Les qualités de la glaire cervicale (filance en centimètres, abondance, cellularité, pH) doivent être notées lors de la réalisation du test car elles peuvent être déterminantes pour son interprétation.

2. Dans les cas difficiles, d'autres examens peuvent s'imposer : test post-coïtal après préparation cervicale par œstrogène, après traitement anti-infectieux, après alcalinisation locale, test croisé avec un sperme et une glaire témoins.

3. Sa normalité ne dispense pas du spermogramme qui apporte des informations plus détaillées et complémentaires.

EXPLORATION DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-OVARIEN

I. COURBE MÉNOTHERMIQUE

Voir Courbe ménothermique, p. 1724.

II. TEST À LA PROGESTÉRON

Il est utilisé dans l'exploration d'une aménorrhée.

Technique

Prescrire 10 jours de traitement par un progestatif et observer l'apparition de menstruations qui témoignent d'une imprégnation œstrogénique de l'utérus suffisante et donc d'un taux d'œstradiol circulant supérieur à 50 pg/ml.

Interprétation

Une réponse positive témoigne d'une bonne sécrétion œstrogénique, l'aménorrhée étant due à une dysovulation ou à une anovulation, par exemple dans le cadre d'un syndrome des ovaires polykystiques. Une réponse négative correspond le plus souvent à une hypoestrogénie profonde.

III. DOSAGES STATIQUES

Gonadotrophines (FSH et LH)

1. Les taux varient en fonction du cycle, avec un maximum pré-ovulatoire.

2. Après la ménopause, la LH et surtout la FSH sont normalement très élevées (> 40 mUI/ml).

3. Devant une aménorrhée, le couple FSH-LH donne une très bonne orientation :

a) des taux hauts de gonadotrophines (> 20 mUI/ml) orientent vers une atteinte primitivement ovarienne ;

b) des taux normaux ou bas (après avoir éliminé une cause utéro-vaginale) vers une origine hypothalamo-hypophysaire.

4. Dans l'exploration des infertilités « inexplicables » et chez les femmes de plus de 35 ans, le dosage de FSH à J3 du cycle permet lorsqu'il est élevé (> 15 mUI/ml) d'objectiver une altération de la réserve ovarienne. On y associe généralement un dosage d'œstradiol (trop haut/jour du cycle si insuffisance ovarienne) et pour certains d'hormone anti-müllérienne.

5. Syndrome des ovaires micropolykystiques : élévation sélective de la LH et inversion du rapport LH/FSH ($LH > 2$ fois FSH).

Œstradiol

1. Le dosage de l'œstradiol est d'un intérêt relatif au cours du cycle, l'action de l'œstradiol au niveau des récepteurs étant souvent cliniquement visible (glairer cervicale, trophicité vaginale, frottis). Il apporte une notion quantitative en pathologie : aménorrhées hypothalamiques, tumeurs œstrogéniques, retard pubertaire, puberté précoce. Il est en outre indispensable pour l'interprétation et le choix des épreuves dynamiques (voir Épreuves dynamiques), qui sont directement influencées par le climat œstrogénique. Il peut cependant fluctuer et le test au progestatif est plus spécifique pour révéler une imprégnation œstrogénique.

2. Lors de la pré-ménopause et de la ménopause, le dosage de l'œstradiol couplé à ceux de FSH et de LH (qui augmentent progressivement à ces périodes) peut mettre en évidence l'altération de la fonction ovarienne.

3. La pratique du dosage de l'œstradiol « rapide » est essentielle à la surveillance des inductions de l'ovulation.

Progestérone

C'est un bon critère d'appréciation qualitatif de l'ovulation, utile en cas d'infertilité. Un taux supérieur à 3 ng/ml en phase lutéale témoigne d'une ovulation, le diagnostic d'insuffisance lutéale étant porté lorsque le taux est inférieur à 10 ng/ml (à J5 ou J6 du plateau thermique ou à J20 du cycle) ou lorsque la somme des dosages réalisés à J3, J5 et J7 du plateau thermique est inférieure à 15 ng/ml. Cependant, la sécrétion de progestérone fluctue et son dosage donne certainement dans l'absolu une moins bonne information sur le corps jaune que la courbe thermique ou la biopsie d'endomètre.

Androgènes d'origine ovarienne

Intérêt du dosage en cas d'hyperandrogénie ou d'hirsutisme. La testostérone et la delta-4-androstènedione reflètent le taux de production des androgènes. Il existe des variations au cours du cycle, et leur dosage doit être réalisé de préférence entre le 3^e et le 8^e jour du cycle, s'il existe des cycles spontanés.

Prolactine

Le dosage doit être fait à jeun le matin après repos car les valeurs peuvent augmenter avec le stress, l'alimentation.

Il est primordial dans le diagnostic des aménorrhées secondaires à gonadotrophines normales ou basses (voir p. 1357). À pratiquer s'il

existe des cycles anovulatoires ou dysovulatoires et en cas de galactorrhées après avoir éliminé une origine iatrogène.

Un taux élevé de prolactine en l'absence d'image d'adénome hypophysaire peut être lié à une hypothyroïdie, à un traitement hyperprolactinémiant (neuroleptiques, antidépresseurs) ou à la présence de macroprolactinémie souvent non pathogène. Dans ce dernier cas, il n'y a pas de troubles du cycle.

IV. ÉPREUVES DYNAMIQUES

Test à la LH-RH ou à la GnRH

Principe

Il explore la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines après injection IV de GnRH exogène et évalue de ce fait la capacité fonctionnelle des cellules gonadotropes à libérer la LH et la FSH. Deux facteurs influencent la réponse : le nombre de cellules gonadotropes présentes et leur stimulation préalable par la GnRH endogène. Si ces cellules n'ont pas été préalablement stimulées, leur réponse à un bolus unique de GnRH exogène sera limitée. Il n'a donc aucun intérêt étiologique devant une aménorrhée mais permet d'évaluer l'importance du déficit gonadotrope ou hypothalamique.

Technique

Injection IV de 100 µg de GnRH suivie d'un prélèvement toutes les 1/2 h pendant 90 minutes pour effectuer les dosages de FSH et de LH.

Résultats

1. Normalement, le taux de LH est multiplié par 3 à 6 et le taux de FSH par 1,5 à 3. Lorsque la réponse et les valeurs de base sont normales, cela témoigne a priori de l'intégrité hypophysaire (mais il suffit d'un petit nombre de cellules gonadotropes fonctionnelles pour avoir une réponse quasi-normale à ce test).

2. Une réponse faible ou nulle peut correspondre à un hypopituitarisme idiopathique, vasculaire (syndrome de Sheehan) ou tumoral, mais peut également s'observer en cas de déficit profond en GnRH (anorexie mentale, syndrome de Kallmann-de Morsier). Fait essentiel dans les insuffisances hypothalamiques, le test à la GnRH est souvent négatif, mais devient positif après administration pulsatile, répétée, de GnRH (base du traitement des stérilités hypothalamiques par pompe pulsatile).

3. Une réponse dissociée (normale, voire excessive de la FSH et faible ou nulle de la LH) peut s'observer chez la fille à l'état pré-pubère, ou lors des « phases de récupération » dans le cadre des aménorrhées post-pilule ou psychogènes ou chez certaines anorexiques mentales.

4. Une réponse explosive de la LH est souvent observée au cours des ovaires polykystiques.

Ce test n'a donc qu'une valeur d'orientation et ses résultats doivent être confrontés à ceux de l'exploration des autres fonctions hypophysaires (voir p. 1696), et aux données de l'imagerie.

Test à la TRH

Il permet d'apprécier la réponse de la prolactine sous thyroïdolibérine (TRH). Normalement, le taux de base est multiplié par 3 à 4. Il peut aider au diagnostic étiologique d'une hyperprolactinémie difficile. La réponse est bloquée en cas d'adénome à prolactine, alors qu'elle reste conservée en cas d'hyperprolactinémie fonctionnelle.

Test au citrate de clomifène*Principe*

Il explore l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope par stimulation indirecte de la GnRH endogène. Le citrate de clomifène est un compétiteur de l'œstradiol au niveau de ses récepteurs hypothalamiques. Il entraîne, à condition que le taux d'œstradiol plasmatique soit suffisant, une déplétion apparente en œstrogènes au niveau de l'hypothalamus, ce qui entraîne l'activation de la sécrétion basale de GnRH endogène. Il s'ensuit une élévation de la FSH, permettant une croissance folliculaire ovarienne avec production d'œstradiol, qui, s'il atteint un pic suffisant, déclenchera un pic ovulatoire de LH.

Technique

À la dose de 100 mg/j pendant 5 jours, généralement du 5^e au 9^e jour du cycle.

Résultats

1. La réponse au test est évaluée sur les données de la courbe ménothermique et sur les dosages de E2 et progestérone 12 jours après la dernière prise de comprimé. On peut observer trois types de réponse :

a) type 1 : réponse nulle (courbe ménothermique plate, absence de sécrétion d'œstradiol) ;

b) type 2 : réponse œstrogénique dissociée (courbe ménothermique plate, augmentation modeste du taux d'œstradiol avec parfois une hémorragie de privation) ;

c) type 3 : réponse positive avec ovulation et formation de corps jaune (courbe ménothermique biphasique avec taux de progestérone supérieur à 10 ng/ml).

2. Un test positif signe l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien et le clomifène peut être indiqué à titre thérapeutique en cas de désir de grossesse ; une réponse négative ou dissociée ne permet pas de juger du niveau hypothalamique ou hypophysaire de l'atteinte et l'on devra s'aider des autres explorations hormonales et des données de l'imagerie.

Test au Synacthène sur la 17-hydroxyprogestérone*Principe*

Le Synacthène est l'équivalent de l'ACTH et stimule la sécrétion surrénalienne cortisolique. L'intérêt de doser la 17-hydroxyprogestérone est de démasquer un bloc en 21-hydroxylase qui diminue la synthèse du cortisol et dérive la 17-hydroxyprogestérone vers la voie des androgènes ainsi produits en excès.

Technique

Injection d'une ampoule de Synacthène immédiat (0,250 mg) en sous-cutanée et dosage avant l'injection et une heure après du cortisol et de la 17-hydroxyprogestérone, de préférence en phase folliculaire et le matin entre 8 et 9 h, à jeun.

Résultats

Le taux de base de la 17-hydroxyprogestérone est inférieur à 2 ng/ml en phase folliculaire, peut atteindre 4 ng/ml en phase lutéale et s'élève pendant la grossesse. La réponse à la stimulation ne modifie pas significativement les valeurs de base. Une réponse avec une valeur de 17-hydroxyprogestérone ≥ 10 ng/ml signe le bloc en 21-hydroxylase.

Indications

1. Hyperandrogénie clinique avec ou sans troubles du cycle, d'autant que notion familiale ou de décès de nourrisson en bas âge (par bloc précoce). Cette situation devrait disparaître puisque le dépistage des formes précoces est systématique en France depuis quelques années.

2. Troubles du cycle sans autre cause retrouvée.

Tsunami

Explorations en obstétrique

par F. Pachy et D. Bardou

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA GROSSESSE

Il est basé sur le dosage immunoenzymatique de l'hormone gonadotrophine chorionique bêta-hCG faisant le plus souvent appel à la méthode immunoenzymatique type ELISA. Ce dosage de la fraction bêta de l'hCG est spécifique et ne prend pas en compte la fraction alpha et donc l'hormone lutéinisante hypophysaire LH. Sa spécificité est de 100 %. Le taux de l'hormone gonadotrophine chorionique augmente très rapidement dès les premiers jours de la grossesse, parallèlement au développement du trophoblaste.

Détection urinaire

On trouve dans le commerce des réactifs qui peuvent être utilisés par la femme elle-même : G-Test, Primotest, Bêta-test.

Dosage sanguin

Le dosage plasmatique a une bonne sensibilité, notamment pour un taux inférieur à 150 UI (à la différence des tests urinaires en vente libre en pharmacie).

1. Il est positif dès le 10^e jour de grossesse et donc avant tout retard de règles (grossesses « biochimiques »), augmente rapidement en début de grossesse pour atteindre un plateau vers la 20^e semaine d'aménorrhée. Il ne permet cependant pas une datation précise de la grossesse.

2. Répété tous les 2 jours par le même laboratoire, il renseigne sur l'évolutivité de la grossesse :

a) dans le cadre d'une grossesse normale, le taux de bêta-hCG double toutes les 48 heures ;

b) il diminue en cas de fausse couche ;

c) en cas de grossesse extra-utérine le taux stagne ou l'ascension est lente ;

d) il permet de surveiller la disparition de l'activité trophoblastique en cas de traitement conservateur chirurgical ou médical d'une grossesse extra-utérine (voir p. 1390), ou dans le suivi d'une grossesse molaire (voir p. 1391).

ÉCHOGRAPHIE EN COURS DE GROSSESSE

Cet examen a révolutionné l'obstétrique moderne. L'échographie bidimensionnelle, en temps réel est couramment utilisée en raison de son innocuité pour le fœtus et de l'importance des renseignements obtenus. L'échographie tridimensionnelle connaît aujourd'hui de plus en plus d'application tant sur le plan obstétrical que gynécologique.

Indications

Trois échographies systématiques sont recommandées au cours d'une grossesse singleton normale.

1. *Au premier trimestre*, l'échographie est particulièrement intéressante par voie endovaginale :

a) elle apprécie la vitalité fœtale (activité cardiaque décelable à 5 semaines d'aménorrhée et mouvements actifs à 7 semaines d'aménorrhée) ;

b) elle permet le diagnostic des grossesses multiples, ou de certaines grossesses pathologiques (môle hydatiforme, grossesse extra-utérine) ;

c) elle permet la datation précise de la grossesse par les biométries (longueur cranio-caudale et diamètre bipariétal) ;

d) elle permet une étude précoce de la morphologie fœtale et le dépistage de malformations (anencéphalie, hygroma cervical, défaut de fermeture de la paroi abdominale antérieure, certaines malformations urinaires et cardiaques, anomalies des membres et des extrémités) ;

e) effectuée entre 11 et 13 semaines d'aménorrhée et 6 jours, l'échographie mesure en outre la clarté nucale dont l'épaisseur constitue un critère d'évaluation du risque d'anomale chromosomique. La valeur mesurée est reportée sur une courbe de référence selon l'âge gestationnel : le 95^e percentile se situe à 2 mm à 11 semaines d'aménorrhée et à 2,6 mm à 13 semaines d'aménorrhée et 6 jours.

2. *Au deuxième trimestre*, l'échographie, dite « morphologique », est proposée à 22 semaines d'aménorrhée :

a) elle renseigne notamment sur le sexe du fœtus, permet d'examiner les principaux organes et de dépister certaines malformations non décelables au premier trimestre (voir Diagnostic prénatal, p. 1769) ;

b) elle permet d'effectuer des biométries (diamètre bi-pariétal et périmètre céphalique, diamètre et circonférence abdominales, longueur fémorale) et la localisation du placenta ;

c) elle guide les gestes diagnostiques et thérapeutiques in utéro (amniocentèse, prélèvement de trophoblaste, de sang fœtal, transfusions in-utéro).

3. *Au troisième trimestre*, l'échographie proposée à 32 semaines d'aménorrhée permet la surveillance de la croissance fœtale par la mesure des biométries qui sont comparées à celles retrouvées lors des échographies antérieures (estimation du poids fœtal) ; elle renseigne sur la morphologie, précise la présentation en cas de doute, analyse les annexes (placenta et liquide amniotique).

4. En cas de dépassement de terme, l'échographie combinée à l'analyse du rythme cardiaque du fœtus apporte des renseignements sur le bien être fœtal par l'évaluation notamment de la quantité de liquide amniotique.

EXAMEN DOPPLER EN COURS DE GROSSESSE

On distingue le Doppler pulsé et continu qui fournit des renseignements sur les débits vasculaires et le Doppler couleur et énergie qui permet une analyse anatomique ; combinées, ces deux techniques permettent d'évaluer le risque materno-fœtal dans les situations de retard de croissance intra-utérin ou de pré-éclampsie.

Indications

1. Le Doppler utérin est effectué vers 24 semaines d'aménorrhée en cas d'antécédents (retard de croissance intra-utérine, toxémie, lupus),

pour évaluer le risque de récurrence : l'élévation des résistances vasculaires ou la persistance anormale d'une élasticité vasculaire (*notch* ou incision protodiastolique) incite à une surveillance accrue et à la prévention des complications dépendantes de la maladie en cause.

2. Le Doppler ombilical recherche une augmentation des résistances vasculaires, traduction d'une souffrance fœtale chronique.

ENREGISTREMENT DU RYTHME CARDIAQUE FŒTAL

Syn : cardiocardiographie. Enregistrement en continu de la fréquence cardiaque en battements/min éventuellement associé à un capteur de contractions utérines. Deux méthodes : a) à membranes rompues, une électrode est placée sur la présentation, une sonde intra-utérine capte l'intensité des contractions utérines ; b) à membranes intactes, ces capteurs sont insérés par voie transabdominale.

Indications en cours de grossesse

Chaque fois qu'il existe un risque de souffrance fœtale chronique (hypotrophie fœtale, hypertension artérielle, néphropathie, toxémie, diabète, iso-immunisation, terme dépassé).

Tracé normal

Enregistré habituellement à une vitesse de déroulement de 1 cm/min, il montre une fréquence cardiaque de base de 120 à 160 battements/min, avec des fluctuations rapides autour de cette fréquence moyenne d'une amplitude de 10 à 20 battements/min. Une accélération peut être observée en particulier lors d'un mouvement fœtal.

Tracé pathologique

Caractérisé par l'absence de fluctuation autour du rythme de base (tracé plat) et/ou ralentissements périodique du rythme de base. Le tracé sinusoïdal est caractéristique d'une anémie fœtale sévère (iso-immunisation).

EXAMENS RADIOLOGIQUES EN COURS DE GROSSESSE

Radiographie pulmonaire

Elle n'est plus obligatoire. Elle reste néanmoins utile chez certaines patientes exposées au risque tuberculeux.

Radiographie du contenu utérin

Elle est actuellement le plus souvent remplacée par l'échographie mais elle reste utile pour apprécier et rechercher certains points d'ossification du fœtus (le point de Bécclard, fémoral inférieur apparaît à la 36^e semaine).

Radiopelvimétrie

Elle permet une mesure précise des principaux diamètres du bassin osseux ; elle est indiquée en cas de présentation du siège, d'utérus cicatriciel, d'antécédents traumatiques ou de bassin cliniquement anormal. Elle est alors effectuée au début du 9^e mois. Elle est actuellement

remplacée par la tomodensitométrie pelvienne qui induit une irradiation fœtale moins importante.

Imagerie par résonance magnétique fœtale

Elle peut contribuer au diagnostic prénatal, notamment dans l'étude du système nerveux central fœtal, sur antécédent ou signe d'appel échographique. La période optimale pour cet examen est vers 32 semaines d'aménorrhée.

DÉPISTAGE PRÉNATAL DES MALFORMATIONS FŒTALES

Les principales malformations dépistables par l'échographie sont présentées dans le tableau 235.

Diagnostic

1. Basé sur l'échographie faite systématiquement ou devant une anomalie de l'examen clinique.

2. En cas d'anomalie, il faut :

a) la faire confirmer par un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal ;

b) évaluer le pronostic de la malformation en pratiquant une échographie qualitative à la recherche d'autres malformations éventuelles voire une échocardiographie ;

c) effectuer des prélèvements pour caryotype fœtal (amniocentèse ou ponction du cordon) ;

d) rechercher une infection virale chez la mère et le fœtus (cytomégalovirus, parvovirus B19...) ;

e) en l'absence d'interruption de grossesse, diriger le nouveau-né en milieu chirurgical si la malformation est opérable.

Tableau 235. — Principales malformations accessibles au diagnostic échographique.

SYSTÈME NERVEUX CENTRAL	COU	THORAX	ABDOMEN	AUTRE
Anencéphalie Spina bifida Myéloméningocèle Encéphalocèle Hydrocéphalie Microcéphalie Syndrome de Dandy-Walker Kystes intra-cérébraux	Hygroma malformatif du cou Goitre	Malformations du cœur Troubles du rythme Kystes pulmonaires Épanchement pleural Atrésie de l'œsophage	Omphalocèle Laparoschisis Sténose duodénale Kyste du cholédoque Agénésie rénale Uropathie obstructive Polykystose rénale Dysplasie kystique Extrophie vésicale Kyste de l'ovaire	Siamois Achondrogenèse Tératome sacrococcygien Anasarque

AMNIOCENTÈSE

Prélèvement de liquide amniotique habituellement par ponction transabdominale sous contrôle échographique. Réalisable dès la 14^e semaine d'aménorrhée.

Indications

1. De nombreux examens sont possibles dans le liquide amniotique :

a) recherche d'une anomalie cytogénétique ou génétique sur les cellules fœtales (voir Diagnostic prénatal, p. 1769) ;

b) recherche de contamination virale (CMV) ou parasitaire (toxoplasmose) par technique de PCR ;

c) dosage d'alpha-fœtoprotéine, d'acétylcholinestérase dont la fraction d'origine fœtale est élevée dans les anomalies de fermeture du tube neural et dans certaines malformations digestives (laparoschisis, atrésie) ;

d) appréciation de la maturité fœtale pulmonaire par le rapport lécitine/sphingomyéline (maturité si > 2) ou par FLM-test (maturité si $> 50\%$) ;

e) dans le cadre de la surveillance de l'iso-immunisation Rhésus, le dosage de la bilirubine par indice optique précise si le fœtus se situe en zone de risque et nécessite une ponction de sang fœtal avec éventuelle exsanguino-transfusion.

2. L'amniocentèse peut aussi être utile pour procéder à une amnioculture à visée bactériologique, effectuer une ponction amniotique évacuatrice (traitement de certains hydramnios), ou une amnio-infusion (voir p. 28).

Incidents

Il existe un risque de fausse couche provoquée de 0,5 à 1 % dont la patiente doit être informée.

Attention ! Ne pas oublier d'injecter, chez une femme Rh négatif, une ampoule d'immunoglobuline anti-D IV (Rhophylac, 200 µg) systématiquement dans les 72 heures après le prélèvement (voir Prévention de l'allo-immunisation Rh, p. 1398).

BIOPSIE DE TROPHOBLASTE

Prélèvement de villosités choriales par voie transcervicale ou transabdominale sous contrôle échographique. Réalisable dès 10 semaines d'aménorrhée.

Indications

Son intérêt réside dans la précocité et la richesse du prélèvement, utiles pour le diagnostic de maladies génétiques à haut risque par l'étude de l'ADN et/ou les dosages enzymatiques (mucoviscidose, myopathies). La possibilité d'obtenir un caryotype « direct » en 24-48 heures, devrait en faire une méthode de choix pour le diagnostic d'anomalies chromosomiques (anomalies de nombre, de structure intéressant de grands fragments, diagnostic de sexe). Cependant, il existe des discordances fœto-placentaires (10 % de faux positifs, 1 % de faux négatifs) qui font préférer l'amniocentèse, en particulier pour l'obtention du seul caryotype.

Incidents

Ce geste induit un risque de fausse couche de 2 à 4 % dont la patiente doit être informée.

Attention ! Ne pas oublier d'injecter, chez une femme Rh négatif, une ampoule d'immunoglobuline anti-D IV (Rhophylac, 200 µg) systématiquement dans les 72 heures après le prélèvement (voir Prévention de l'allo-immunisation Rh, p. 1398).

PRÉLÈVEMENT DE SANG FŒTAL

Par ponction du cordon (par voie transpariëto-utérine) près de son insertion placentaire, repérée à l'échographie. Se fait à partir de 16 semaines. D'autres prélèvements de tissus fœtaux (peau, foie) sont actuellement à l'étude pour le diagnostic prénatal.

Indications

1. Diagnostic prénatal de certaines maladies héréditaires lorsque les techniques sur cellules trophoblastiques sont impossibles pour des raisons méthodologiques (familles non « informatives » par exemple) : hémoglobinopathies, hémophilie, maladie de Willebrand, déficits immunitaires, caryotype tardif.

2. Identification du groupe Rhésus fœtal (abandonné au profit de la détermination sur sang maternel).

3. Diagnostic de certaines anomalies héréditaires et des embryopathies infectieuses (toxoplasmose, rubéole, cytomégalo-virus).

Incidents

Entre des mains expertes, le risque de fausse couche est évalué à 1,3 %.

Attention ! Ne pas oublier d'injecter, chez une femme Rh négatif, une ampoule d'immunoglobuline anti-D IV (Rhophylac, 200 µg) systématiquement dans les 72 heures après le prélèvement (voir Prévention de l'allo-immunisation Rh, p. 1398).

**DÉTERMINATION DU SEXE FŒTAL
SUR SANG MATERNEL**

Il présente l'avantage d'être à la fois non invasif et de pouvoir être réalisé plus précocement au cours de la grossesse dès le premier trimestre.

Technique

Basée sur la présence de cellules fœtales dans le sang maternel dès la 10^e semaine d'aménorrhée, où l'on recherche par méthode de PCR le gène *sry*, caractéristique du sexe masculin.

Indications

1. Première étape du diagnostic prénatal de maladies génétiques liées à l'X (hémophilie, myopathie de Duchenne) nécessite une connaissance précoce du sexe fœtal afin de pouvoir proposer aux parents un diagnostic prénatal précoce.

2. Prise en charge des fœtus à risque d'hyperplasie congénitale des surrénales. Dans cette situation, un traitement par corticoïde est généralement instauré très tôt en début de grossesse afin d'éviter une virilisation des fœtus féminins atteints. Toutefois, les conséquences à long

terme de ce traitement ne sont pas connues. Celui-ci pourrait être évité en cas de fœtus masculin.

GÉNOTYPAGE RHÉSUS D FŒTAL SUR SANG MATERNEL

Concerne 150 000 femmes enceintes chaque année en France ; de groupe sanguin rhésus négatif, elles pour deux tiers d'entre elles un fœtus de rhésus positif. L'allo-immunisation rhésus fœto-maternelle est prévenue par l'injection systématique de gammaglobuline anti-D aux femmes enceintes. Or dans un tiers des cas, ce produit dérivé du sang est injecté inutilement puisque le fœtus est rhésus négatif.

Technique

Basée sur la présence de cellules fœtales dans le sang maternel dès la 10^e semaine d'aménorrhée, où l'on recherche par méthode de PCR le gène D.

Indications

Réservé aux seules patientes à risque d'incompatibilité fœto-maternelle dans le système rhésus (fœtus rhésus D, mère d).

AMNIOSCOPIE

Examen qui consiste à introduire un tube creux dans le col utérin, et qui permet ainsi de voir à travers les membranes la coloration du liquide amniotique. Une coloration verdâtre signe la présence de méconium.

Indication

Surveillance du fœtus dans les grossesses à risques, notamment les termes dépassés.

Tsunami

Explorations en ophtalmologie

par P. Di Costanzo

EXAMEN DU FOND D'ŒIL

L'ophtalmoscope traditionnel à image droite, peu encombrant, peu coûteux est parfaitement accessible à tout médecin. Pratiqué par un médecin entraîné, l'examen du fond d'œil donne beaucoup de renseignements à la fois diagnostiques et pronostiques dans bon nombre de situations pathologiques : hypertension artérielle et artériosclérose, diabète, affections neurologiques, maladies infectieuses, hémopathies, maladies systémiques.

Technique

**Examen du fond d'œil et de la transparence du vitré :
ophtalmoscope réglé à zéro et à 2 cm de l'œil examiné.
Segment antérieur (conjonctive, cornée, iris, cristallin) :
ophtalmoscope réglé à + 2 dioptries, et à 2 cm de l'œil.**

1. La pupille est dilatée par un mydriatique faible (Mydriaticum, attention au risque de déclenchement d'un glaucome aigu si l'angle est étroit).

2. L'ophtalmoscope est réglé sur la position « 0 dioptrie » (à moins d'une correction nécessaire en raison d'un trouble de réfraction propre à l'examineur). Le faisceau lumineux (possibilité de réglage de son intensité et de sa géométrie) est présenté dans l'axe de l'œil devant la pupille, en demandant au sujet de conserver un axe de vision droit devant lui (suggérer un repère fixe).

3. La périphérie rétinienne n'est bien accessible qu'à la lampe à fente avec lentille pour ophtalmoscopie indirecte, ou verre de contact à trois miroirs. Or, c'est en périphérie que siègent les lésions qui prédisposent au décollement de rétine (palissades ou déchirures myopiques ou traumatiques), ainsi que nombre de symptômes en rapport avec une maladie oculaire proprement dite. Cette partie de l'examen est du domaine du spécialiste.

Aspect normal

On observe facilement au pôle postérieur de l'œil :

- a) la papille, disque rose orangé ;
- b) la rétine orangée, parcourue par un réseau d'artères (rouge clair) et de veines (rouge sombre, de plus grand diamètre) ;
- c) la macula, un peu plus orangée, dans l'axe de fixation.

CHAMP VISUEL

Le classique champ visuel périmétrique de Goldmann étudie bien le champ périphérique : quadranopsie, hémianopsie latérale homonyme, altitudinale des maladies neurologiques ; amputations systématisées des atteintes vasculaires de la rétine ou du nerf optique.

Le champ computerisé statique (Octopus ou Humphrey) est utilisé pour le diagnostic et la surveillance des atteintes du champ central, dans le glaucome chronique surtout.

ÉCHOGRAPHIE OCULAIRE

L'échographie est utilisée en mode A (amplitude) et en mode B (brillance).

Indications

1. Biométrie oculaire : mesure précise du diamètre antéro-postérieur de l'œil ; calcul de la taille de l'implant cristallinien correspondant pour la chirurgie de la cataracte.

2. En cas d'opacification des milieux transparents (hémorragie du vitré, cataracte totale...), repérage des échos anormaux liés à un décollement de rétine, une prolifération vasculaire diabétique, une maculopathie avancée, une tumeur intraoculaire.

3. Même en cas de milieux transparents, elle est utile pour préciser le caractère liquidien ou cellulaire d'une tumeur endoculaire, ou les rapports fins entre vitré et rétine.

ANGIOGRAPHIE OCULAIRE

Consiste en l'injection par voie IV d'une solution qui devient fluorescente à une lumière de longueur d'onde spécifique. La lumière fluorescente, d'une plus grande longueur d'onde, est ensuite photographiée au travers d'un filtre qui ne laisse passer qu'elle. Les produits injectés sont source possible d'allergie.

I. ANGIOGRAPHIE À LA FLUORESCÉINE

L'excitation est faite à l'aide de flashes de lumière bleue.

Indications

Elle est très utile en cas de rétinopathie diabétique pour déceler des petits micro-anévrismes quasi invisibles en ophtalmoscopie, des zones de non-perfusion d'une capillaropathie ischémique. Elle est indispensable pour rechercher les néovaisseaux d'une rétinopathie ischémique (diabète, occlusion artérielle ou veineuse, occlusion carotidienne, drépanocytose) ou les néovaisseaux d'une dégénérescence maculaire.

II. ANGIOGRAPHIE AU VERT D'INDOCYANINE

Recueil de la lumière réfléchie par caméra infrarouge.

Indications

Mise en évidence de néovaisseaux de la dégénérescence maculaire et l'étude de certaines tumeurs (mélanomes, angiomes).

TOMOGRAPHIE OPTIQUE

Technique basée sur l'interférométrie optique. Photographie en coupe optique de la rétine centrale comme une coupe histologique (précision de 5 à 10 μm) à l'aide d'un balayage en lumière laser (un peu comme en échographie avec les ultrasons).

Indications

Très utile pour le diagnostic et la surveillance de toutes les rétinoopathies centrales (diabète, dégénérescence maculaire liée à l'âge) : elle montre parfaitement l'œdème rétinien, les néovascularisations macu-

laïres, les membranes épitrétiennes. Beaucoup de développements sont en cours (imagerie de la cornée, des fibres optiques...).

ÉLECTRORÉTINOGRAPHIE

Enregistrement de la réponse électrique de la rétine à de fortes stimulations lumineuses. Le tracé normal comporte deux ondes a et b dont on étudie l'amplitude.

Indications

1. Évaluation fonctionnelle de la rétine lorsqu'elle est totalement masquée par des milieux opaques (cataracte congénitale ou traumatique, hémorragie du vitré ancienne).

2. Confirmation du diagnostic de rétinite pigmentaire héréditaire, où l'électrorétinogramme est complètement « éteint » dans les formes typiques, y compris avant la survenue de signes ophtalmoscopiques.

3. Dépistage précoce de certaines atteintes toxiques médicamenteuses de la rétine, en particulier antipaludéens de synthèse. *Attention !* Certaines atteintes ne sont pas décelées par l'électrorétinogramme d'où la nécessité de répéter l'électrorétinogramme lors de la surveillance.

4. Distinction entre altérations rétinienne étendues et lésions du nerf optique : dans ces dernières, l'électrorétinogramme est intact, et les potentiels évoqués visuels éteints.

ÉLECTRO-OCULOGRAMME

Reflète le potentiel de repos constant de l'œil, qui traduit le fonctionnement de l'épithélium pigmentaire de la rétine et de l'article externe des cônes et des bâtonnets.

Indications

L'épithélium pigmentaire étant plus épais dans la région maculaire, l'électro-oculogramme donne plus de renseignements sur cette partie de la rétine (déterminante pour la vision) que l'électrorétinogramme, d'où l'intérêt de coupler ces deux examens dans la surveillance des traitements par antipaludéens de synthèse où l'intoxication est avant tout maculaire.

POTENTIELS ÉVOQUÉS VISUELS

Étudient les potentiels d'action occipitaux survenant suite à une stimulation lumineuse de la rétine.

Indications

Enregistrés simultanément avec l'électrorétinogramme, ils permettent le diagnostic entre affection rétinienne et affection des voies optiques. Ils peuvent être utiles au diagnostic d'atteinte infraclinique d'une voie optique (sclérose en plaques).

TOMODENSITOMÉTRIE ET IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE EN OPHTALMOLOGIE

Ces examens permettent une exploration fine du contenu orbitaire : globe oculaire, nerf optique, muscles oculomoteurs, glande lacrymale, paroi osseuse, sinus. Ils permettent aussi une étude précieuse des voies optiques intracrâniennes : nerfs optiques, chiasma (et ses rapports avec l'hypophyse), bandelettes, radiations optiques et lobes occipitaux, ainsi bien entendu que l'ensemble du contenu de la

boîte crânienne (voir Tomodensitométrie céphalique et rachidienne, p. 1714 et Imagerie par résonance magnétique en neurologie, p. 1714).

Indications

Très utiles dans le bilan d'un traumatisme orbitaire, d'une tumeur, d'une ophtalmopathie basedowienne, de paralysies oculomotrices.

PONCTION DE LA CHAMBRE ANTÉRIEURE DE L'ŒIL

Ce geste simple, pratiqué sous simple anesthésie par collyre, permet d'aspirer de l'humeur aqueuse pathologique.

Indications

1. Examens cytot bactériologiques, virologiques, chimiques et immunologiques au cours des recherches étiologiques d'une uvéite : PCR.

2. Injections de médicaments (adrénaline, corticoïdes, dilatateurs, antiviraux, antibiotiques).

PONCTION VITRÉENNE

Mêmes objectifs que la ponction de la chambre antérieure de l'œil. Elle permet en plus l'injection d'anticorps anti-facteurs de croissance endothéliale dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (anti-VEGF).

MICROSCOPIE SPÉCULAIRE CORNÉENNE

Permet de photographier et de compter les cellules endothéliales de la face postérieure de la cornée.

Indication

Très utile pour surveiller la tolérance des implants de chambre antérieure ou les dystrophies endothéliales.

TOPOGRAPHIE CORNÉENNE

Projection d'anneaux lumineux sur la cornée et mesure cartographique des rayons de courbure du dioptre.

Indication

Surtout utilisée pour les mesures nécessaires lors d'une chirurgie de myopie ou d'hypermétropie.

Explorations en oto-rhino-laryngologie

par P. Tran Ba Huy

AUDIOMÉTRIE

1. L'*audiométrie tonale* est un test subjectif (reposant sur les réponses du sujet) qui étudie la perception de sons purs de chaque oreille et détermine les seuils auditifs dans une gamme de fréquences entre 125 et 8 000 Hertz. Elle est mesurée en conduction aérienne (CA) à l'aide d'écouteurs et en conduction osseuse (CO) à l'aide de vibrateurs. Les résultats sont inscrits sur un graphique où les fréquences sont en abscisse et les intensités perçues en ordonnée (voir figure 1). Cet examen apprécie une perte d'audition et permet de distinguer l'atteinte du processus de conduction mécanique de la stimulation sonore (surdité de transmission) de celle de l'organe neurosensoriel (surdité de perception).

2. L'*audiométrie vocale* étudie la compréhension du patient à qui l'on demande de répéter des listes de mots émis à des intensités variables. Deux paramètres sont utilisés : le seuil d'intelligibilité, c'est-à-dire l'intensité pour laquelle 50 % des mots sont correctement répétés et la discrimination, c'est-à-dire le pourcentage de mots correctement répétés à 35 dB au dessus du seuil d'intelligibilité.

Tout examen audiométrique doit être réalisé en cabine insonore, avec assourdissement controlatéral.

Surdités de transmission

Elles résultent d'une lésion de l'appareil tympano-ossiculaire ou d'une obstruction du conduit auditif externe : la conduction osseuse est normale ; seule est abaissée la courbe de conduction aérienne (figure 1A). L'écart entre les deux courbes est appelé Rinne audiométrique.

Surdités de perception

Elles résultent d'une lésion de l'oreille interne ou des voies nerveuses cochléaires : les conductions osseuses et aérienne sont abaissées et accolées, et le déficit porte surtout sur les sons aigus (figure 1B).

Surdités mixtes

Elles résultent de lésions tympano-ossiculaires propagées au labyrinthe (otospongiose, otites chroniques...) : les conductions osseuse et aérienne sont altérées, mais de façon dissociée (figure 1C).

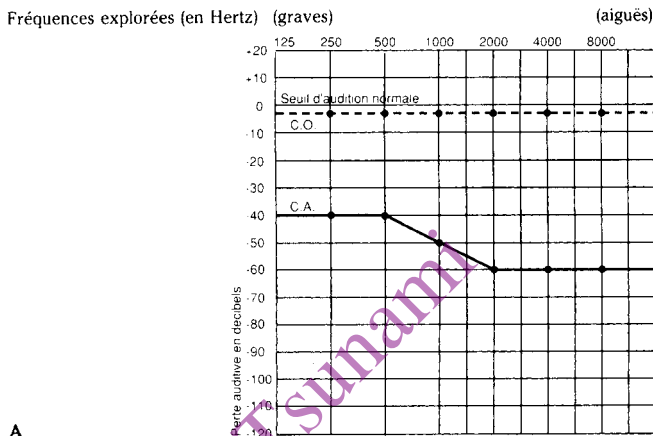
Figure 1. — Audiométrie tonale liminaire. D'après Godeau P. In : *Traité de médecine ORL* par G. Jost et F. Legent, p. 3489, Flammarion, Paris, 1987.

• - - • Courbe « osseuse » enregistrée à l'aide d'un vibreur. Elle renseigne sur l'état du nerf auditif et de l'oreille interne.

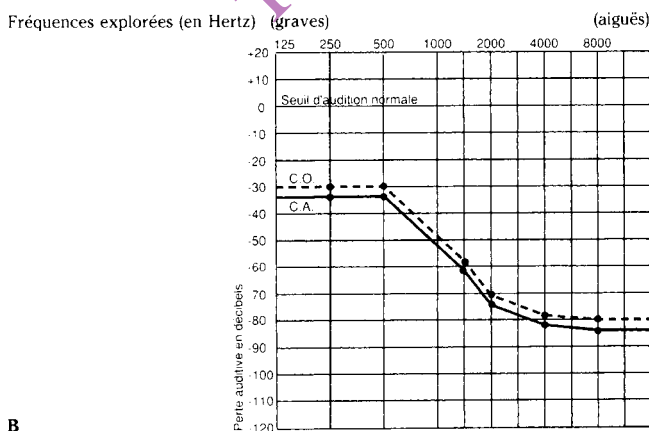
• — • Courbe « aérienne » enregistrée à l'aide d'un écouteur.

A. — Surdité de transmission. L'appareil neurosensoriel est intact. L'obstacle à la transmission des sons siège au niveau du conduit auditif externe ou, beaucoup plus souvent, au niveau de la caisse du tympan et des osselets.

B. — Surdité de perception. Cette surdité provient d'une atteinte des cellules sensorielles de l'oreille interne ou d'une altération des voies nerveuses cochléaires.



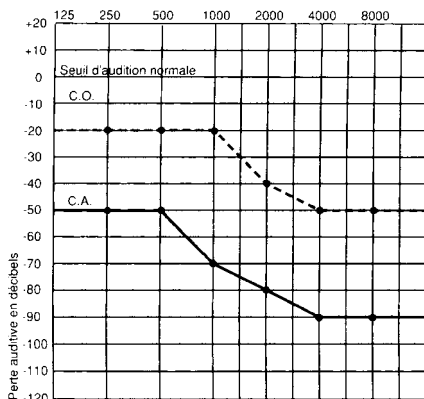
A



B

Fréquences explorées (en Hertz) (graves)

(aiguës)



C

C. — Surdité mixte.   l'atteinte neurosensorielle s'ajoute ici une atteinte de la caisse du tympan ou des osselets.

IMPÉDANCEMÉTRIE

 preuve d'audiométrie objective (ne faisant pas appel à la coopération du sujet), l'impédancemétrie clinique est l'étude des variations de la compliance ( lasticit ) de l'ensemble tympano-ossiculaire – c'est la tympanométrie – et du réflexe acoustico-facial (ou stapédien).

I. TYMPANOMÉTRIE

Elle mesure les variations d'impédance du tympan en réponse à des variations de la pression exercées sur lui (de + 200 mm   – 400 mm d'H O) et permet d'en inférer la mobilité du tympan, la pression intra-tympanique, et l'état de la chaîne ossiculaire.

Aspect normal (figure 1A)

Dans le cas d'une oreille normale, la trompe d'Eustache perméable assure l'équipression de la caisse du tympan avec l'air atmosphérique. On observe un tympanogramme en forme de toit de pagode dont le pic est centré sur la pression 0.

Aspects pathologiques (figures 1B   1F)

1. Tracé plat en cas d'épanchement intra-tympanique type otite séro-muqueuse.
2. Pic décalé vers les pressions négatives en cas de pression intra-tympanique négative (catarrhe tubaire).
3. Pic est très élevé en cas de rupture de chaîne ossiculaire.

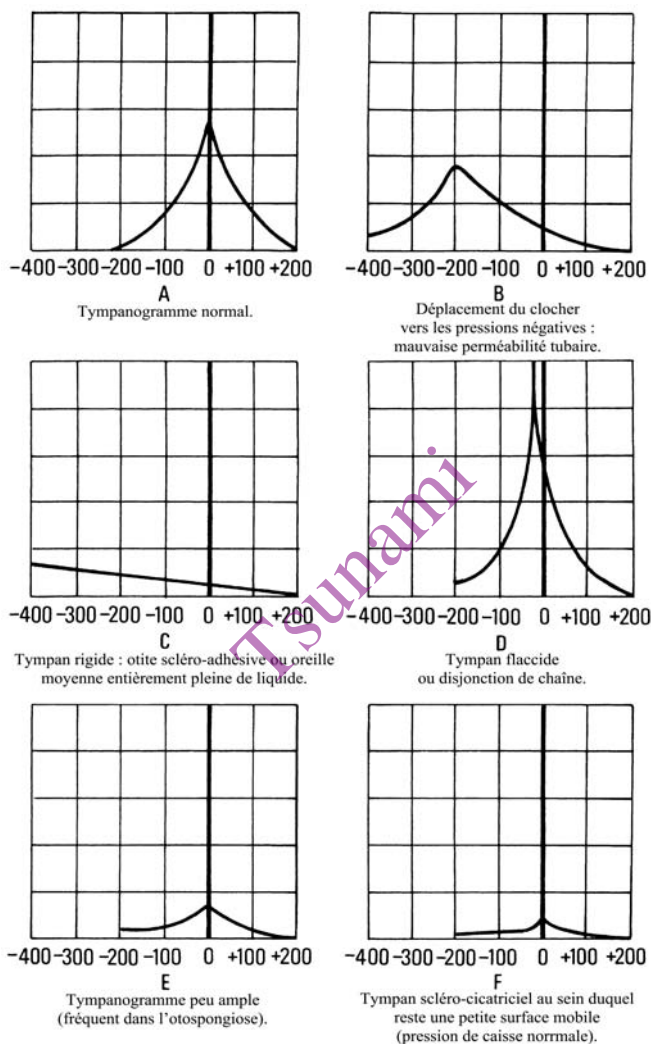


Figure 1. — Tympanogrammes normaux et pathologiques.

II. RÉFLEXE ACOUSTICO-FACIAL

Syn : réflexe stapédien. Ce réflexe binaural consiste en la contraction réflexe du muscle de l'étrier en réponse à une stimulation sonore de forte intensité (à partir de 80 dB). Cette contraction détermine une augmentation de la rigidité du tympan décelable par impédancemétrie. Sont ainsi explorés la voie auditive, les noyaux auditifs et facial du tronc cérébral, le nerf facial, le muscle de l'étrier et le système tympano-ossiculaire.

Interprétation

Ce test objectif est rapide et oriente le diagnostic topographique (en aval ou en amont de l'émergence du rameau du nerf de l'étrier du nerf facial), et donc étiologique de certaines surdités. Le réflexe est ainsi aboli dans l'otospongiose ou les otites chroniques. Il est conservé dans certaines surdités de perception témoignant d'un recrutement. Certains l'ont utilisé comme moyen de dépistage de la surdité infantile.

POTENTIELS ÉVOQUÉS AUDITIFS

Activité électrique générée par le nerf auditif et les premiers relais du tronc cérébral, produite par un stimulus sonore et recueillie par des électrodes placées au niveau du scalp.

Actuellement, ce sont les potentiels évoqués précoces du tronc cérébral, recueillis dans les 10 ms qui suivent le clic (stimulation auditive de brève durée), qui sont les plus utilisés. Comme la réponse unitaire est très faible, de l'ordre du microvolt, il est nécessaire d'amplifier les potentiels évoqués (sommation de stimulations répétées) et de les extraire du bruit de fond électronique, mais aussi biologique (électroencéphalogramme, activité musculaire) en favorisant la détente du patient pendant l'examen (voir figure 1). On distingue cinq à sept ondes dont les générateurs présumés sont : la cochlée (onde I), les noyaux cochléaires du bulbe (onde II), le complexe olivaire protubérantiel (onde III), le lemnicus latéral (onde IV), le colliculus inférieur (mésencéphale) (onde V), les projections thalamo-corticales (ondes VI et VII). Seules sont testées les fréquences supérieures à 2 000 Hz.

Ce test objectif est rapide et simple.

Indications

1. En otoneurologie :

- a) dépistage d'une surdité rétrocochléaire pouvant être due à un neurome de l'acoustique (les potentiels y sont désorganisés ou abolis) ;
- b) dépistage d'une altération des voies auditives du tronc cérébral sans surdité le plus souvent (sclérose en plaques, processus tumoral ou vasculaire) ;
- c) détermination de la profondeur d'un coma ;
- d) lors des échecs de l'audiométrie classique de l'adulte (troubles mentaux, simulation).

2. En audiométrie infantile, l'étude du seuil de l'onde V chez l'enfant endormi naturellement ou sous sédatifs renseigne sur la perception des sons aigus et, confrontée aux autres tests auditifs, permet un diagnostic précoce de surdité. La technique des potentiels évoqués automatique est aujourd'hui largement utilisée dans le dépistage néonatal de la surdité.

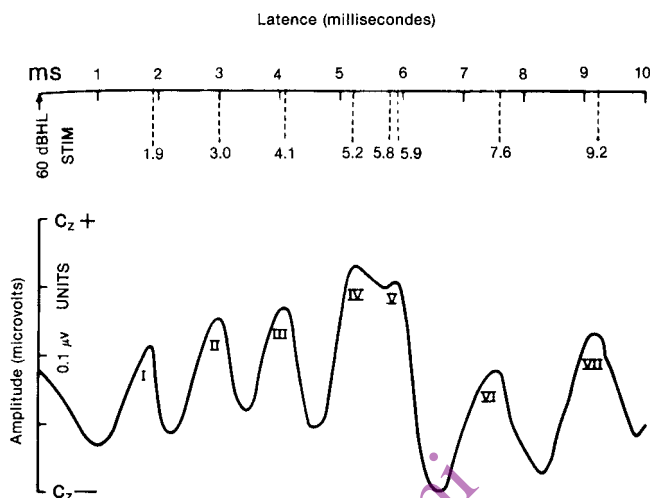


Figure 1. — Potentiels évoqués auditifs. D'après Stockard et coll. 1977.

OTOÉMISSIONS ACOUSTIQUES

Sons émis par l'oreille interne, et plus précisément par les cellules ciliées externes de l'organe de Corti. Ces sons peuvent être recueillis par une sonde et enregistrés par un ordinateur. Il existe trois types d'otoémissions : a) les otoémissions spontanées émises en l'absence de stimulation et absentes chez la plupart des sujets normaux ; b) les otoémissions provoquées émises par la cochlée en réponse à un stimulus sonore. Elles disparaissent en cas de surdité supérieure à 30 dB ; c) les produits de distorsion acoustiques émis par la cochlée en réponse à une stimulation faite par deux sons purs présentés en même temps.

Indications

L'intérêt pratique des otoémissions acoustiques provoquées est de constituer la preuve objective du fonctionnement normal de la cochlée. Elles sont donc utilisées comme test de dépistage chez le nouveau-né et l'enfant, et, chez l'adulte, pour confirmer une audition normale (simulateur) ou étudier les effets de certaines drogues sur l'audition.

Explorations en stomatologie

par H. Szpirglas et S. Haddad-Roche

IMAGERIE DENTAIRE ET MAXILLAIRE

L'imagerie argentique est de plus en plus remplacée par l'imagerie numérisée au sein même des cabinets dentaires ou spécialisés facilitant l'examen, le stockage et la transmission des documents.

Radiographie rétro-alvéolaire

Film ou capteur numérique intrabuccal. Elle reste indispensable à l'examen des dents et du parodonte.

Orthopantomogramme

Syn : panoramique dentaire. Radiographie réalisée sur un seul cliché, par balayage horizontal de l'ensemble des maxillaires et de la denture. Cliché de routine, il permet une bonne approche des anomalies bucco-dentaires et maxillaires, complétée éventuellement par des clichés rétro-alvéolaires dentaires. Visualise également les articulations temporo-mandibulaires.

Clichés de la face (Blondeau et Hirtz)

Ils sont utiles pour le massif facial et les sinus, ainsi qu'un cliché du crâne de face pour les branches montantes de la mandibule.

Tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique

Leurs indications et leur interprétation sont du strict domaine du spécialiste. Les principales sont la traumatologie cervico-faciale, l'évaluation de l'extension des tumeurs, les maladies de l'articulation temporo-mandibulaire (où l'IRM visualise ménisque et ligaments) et l'implantologie.

Échographie

Exploration simple et non invasive convenant au diagnostic des nodules et tuméfactions faciales chroniques sous-tégumentaires : tumeurs et pseudo-tumeurs salivaires, adénopathies chroniques, angiomes, kystes congénitaux.

Les images échogènes sont caractéristiques des lésions tissulaires alors que les images anéchogènes ou très hypo-échogènes traduisent des lésions liquidiennes. Les images arrondies bien limitées sont en faveur de la bénignité ; les images mal limitées imposent une démarche carcinologique.

Arthroscopie temporo-mandibulaire

Exploration invasive, elle est réservée aux cas où l'utilité d'un acte thérapeutique instrumental paraît probable.

Sialographie

Radiographie d'une glande parotide ou sous-maxillaire (ou sublinguale exceptionnellement).

Cet examen est à éviter en cas d'allergie à l'iode ou avant un bilan thyroïdien en raison de la rétention prolongée possible du produit iodé.

Elle doit toujours être précédée de clichés sans préparation, à la recherche de calcifications : calculs, calcinose salivaire, ganglions calcifiés, phlébolithes. Après opacification des canaux et canalicules par voie rétrograde par un produit de contraste iodé hydrosoluble (1 à 2 ml), sont réalisés des clichés en réplétion et en phase d'évacuation :

a) les sialogrammes sont parfois caractéristiques (parotidite bactérienne chronique de l'enfant, lithiase, maladie de Gougerot-Sjögren, cystadénolymphome, mégacanaux) et au moins significatifs quant à la nature infectieuse, dystrophique ou tumorale de l'affection ;

b) ils renseignent également sur la valeur fonctionnelle de la glande (clichés d'évacuation).

Sialoendoscopie

Examen en vision directe des structures des glandes salivaires (canaux). La sialoendoscopie est utilisée pour l'exérèse « à vue » des calculs situés dans les canaux salivaires et les bassins des glandes à l'aide d'instrumentation endocanalaire, ou par lithotripsie.

SCINTIGRAPHIE SALIVAIRE

Enregistrement numérique de la radioactivité photonique des glandes salivaires principales et des glandes accessoires de la cavité buccale, après injection intraveineuse d'une dose du radio-isotope artificiel ^{99}Tc .

Interprétation

1. La gamma-caméra fournit des renseignements topographiques et dynamique (schématiquement : captation = sécrétion, élimination = excrétion).

2. Les comptages numériques permettent de construire une courbe d'activité de chaque glande et, par les tests de stimulation par la pilocarpine ou le citron, d'apprécier la valeur fonctionnelle des parenchymes.

Indications

Les asialies (congénitales acquises, syndrome sec ou médicamenteuses, post-radiothérapie cervico-faciale), les sialorrhées et les kystes intraglandulaires (cystadénolymphome...) peuvent bénéficier de la scintigraphie.

BIOPSIE DES GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES

Le prélèvement des glandes accessoires se fait à la face postérieure de la lèvre inférieure par incision simple de la muqueuse ; elle nécessite une anesthésie locale et une suture muqueuse.

Indications

C'est un examen qui contribue utilement au diagnostic de plusieurs affections systémiques.

1. Maladie de Gougerot-Sjögren : l'examen histologique d'une glande salivaire accessoire montre assez précocement la lésion lymphoépithéliale bénigne. Pour certains, l'infiltrat lymphocytaire a une importance diagnostique majeure. D'autres prennent en compte les altérations canaliculaires, la prolifération myoépithéliale et la sclérose.

2. Sarcoïdose : les follicules gigantomégaclaires constituent l'argument diagnostique essentiel.

3. Amylose : la surcharge amyloïde s'exprime de façon précoce dans les glandes salivaires accessoires. Elle est mise en évidence par la coloration au rouge Congo.

4. Lymphomes : l'infiltrat lymphoïde des glandes salivaires accessoires peut participer au diagnostic des lymphomes en particulier de type MALT (voir Lymphomes malins non hodgkiniens, p. 719).

Tsunami

Tsunami

Techniques d'imagerie

par L. Arrivé

TOMODENSITOMÉTRIE

Syn : Scanographie, scanner.

Le principe de l'examen tomodensitométrique est celui d'une analyse de l'absorption d'un faisceau de rayonnement X traversant un segment corporel (coupe) sous plusieurs incidences transversales. Chaque volume élémentaire du segment corporel ainsi analysé est caractérisé par un coefficient d'absorption relatif par rapport à l'eau et à l'air : ce coefficient est calculé par l'ordinateur par reconstruction en deux dimensions (plan de coupe) des données d'absorption, mesurées linéairement pour chaque incidence. La qualité de l'image reconstruite par l'ordinateur et affichée sur un écran cathodique est fonction du nombre d'éléments analysés dans chaque ligne incidente (de 256 à 1 024 selon les appareils, soit 65 536 à 1 048 576 points élémentaires sur chaque coupe), de la vitesse de mesure (0,1 à 1 seconde par coupe pour les appareils actuels), selon le degré de résolution souhaité et en fonction du caractère mobile ou fixe de la structure étudiée. Les détails anatomiques sont d'autant plus faciles à identifier qu'ils ont un coefficient d'absorption propre, différent des tissus de voisinage. En pratique, les structures fines (vaisseaux, voies biliaires...) peuvent être repérées grâce à l'injection d'un produit de contraste iodé.

Il n'y a pas de diffusion hors du plan de coupe et l'exposition est plus faible que celle d'un examen radiologique standard comportant une dizaine de clichés. Le coût d'un examen tomodensitométrique est de l'ordre de 150 euros.

Indications

La limitation d'implantation de ces appareils est actuellement fixée à 1 pour 40 000 habitants en France et rend l'accès plus facile à cet examen. Il ne saurait toutefois constituer un examen de débrouillage. Les meilleures indications sont celles où la tomodensitométrie, à rendement diagnostique égal, évite une exploration invasive, ou lorsque le rendement diagnostique est supérieur aux autres investigations radiologiques, échographiques ou scintigraphiques.

1. *Thorax*

a) Diagnostic d'une opacité pulmonaire, pleurale ou médiastinale anormale, exploration du médiastin.

b) Examen de choix pour les maladies aortiques (dissection, anévrisme).

c) Pour les artères coronaires, la tomodensitométrie vient concurrencer la coronarographie.

2. *Foie et voies biliaires*

La tomodensitométrie est un examen complémentaire de l'échographie (voir p. 1756).

a) Elle permet de préciser le diagnostic d'un obstacle du bas cholédoque, difficile à explorer par échographie.

b) En pathologie hépatique, les images observées au cours des stéatoses et surtout de surcharge ferrique (hémochromatose) sont caractéristiques. Dans le cas de lésions focales, la tomodensitométrie avec

injection intravasculaire de produit de contraste permet par exemple de poser le diagnostic d'angiome. Elle peut aider à préciser la nature et la topographie d'une tumeur bénigne ou maligne, et guider une ponction ou un acte opératoire.

3. Pancréas

Diagnostic d'une tumeur du pancréas et de son extension (opérabilité), surveillance des pancréatites aiguës (nécrose, abcédation, pseudo-kyste).

4. Collections suppurées intra-abdominales

En particulier post-opératoires.

5. Reins

C'est l'examen de choix pour l'étude de l'extension (ganglionnaire, vasculaire) des tumeurs malignes, pour la caractérisation de kystes considérés comme atypiques en échographie, pour l'étude de la pathologie infectieuse périrénale. L'angiomyolipome du rein donne des images très caractéristiques.

6. Rétropéritoine

C'est l'examen de choix pour l'étude des ganglions du rétropéritoine qui peuvent être atteints et hypertrophiés en cas de lymphome ou de dissémination ganglionnaire métastatique.

7. Surrénales

La tomodensitométrie est l'examen de choix le plus facile et le plus précis. C'est aussi un examen utile en pathologie vasculaire aortique (anévrisme) et pour la surveillance post-opératoire des prothèses.

8. Radiothérapie

Simulation de champ de radiothérapie, établissement des courbes isodoses, surveillance de l'évolution sous traitement.

9. Crâne, encéphale, face et orbites

Voir Tomodensitométrie céphalique et rachidienne (p. 1714) et Tomodensitométrie en ophtalmologie (p. 1743).

Contre-indications

Agitation et non-coopération peuvent rendre l'examen difficile. La grossesse n'est pas une contre-indication à une étude tomodensitométrique dès lors qu'elle n'intéresse pas le contenu utérin. L'utilisation de produits de contraste iodés doit répondre aux précautions habituelles de leur emploi, notamment en cas d'insuffisance rénale et de diabète.

ÉCHOGRAPHIE

Syn : ultrasonographie.

L'échotomographie étudie la réflexion d'un faisceau d'ultrasons. Ceux-ci sont produits par une sonde selon le principe de la piézoélectricité (cristaux de quartz ou céramiques). La sonde fonctionne comme émetteur et comme capteur d'ultrasons, l'écho étant toujours transformé par le même procédé en impulsion électrique. La pénétration tissulaire des ultrasons dépend des propriétés du tissu lui-même (impédance) et de la longueur d'onde utilisée : les sondes de haute fréquence (7,5 à 10 MHz) sont utilisables pour l'étude des structures superficielles et fournissent une haute résolution (œil, thyroïde, parathyroïde, seins, tendons, vaisseaux superficiels...). L'exploration d'organes profonds utilise des sondes de moyenne ou basse fréquence (3,5 à 5 MHz). Le temps de réflexion de l'écho est proportionnel à la distance de l'interface échogène par rapport à la source et permet une localisation topographique.

1. Les échographes disposent de plusieurs modes d'utilisation :

a) l'échographie en temps réel ou échographie bidimensionnelle comporte un balayage continu des ondes émises et un recueil simultané des échos par une sonde en forme de barrette (sonde linéaire) ou rotatoire (sonde sectorielle) ;

b) le mode TM (ou Temps Mouvement), où l'image est en représentation verticale et le temps est en représentation horizontale, est utilisé en échocardiographie (voir p. 1632) ;

c) l'échographie endocavitaire, via l'introduction de la sonde échographique au sein d'une cavité naturelle (œsophage, rectum, vagin), permet d'obtenir des images de qualité remarquable des organes de voisinage ;

d) l'échographie couplée au Doppler pulsé ou au Doppler couleur permet d'obtenir des informations sur la circulation des vaisseaux (direction, vitesse, débit). Le Doppler couleur est une superposition de l'image en échelle de gris pour les corps immobiles et d'une image en couleurs, généralement bleue ou rouge, pour les objets en mouvement (vaisseaux). L'écho-Doppler connaît de multiples applications en pathologie vasculaire périphérique, cardiaque, obstétricale et abdominale ;

e) l'échographie avec injection de produit de contraste ultrasonore permet d'analyser le rehaussement des différentes structures vascularisées.

2. La sémiologie des échostructures permet de distinguer trois variétés principales d'images :

a) les images anéchogènes (ou transsoniques). Il s'agit des structures vides d'écho : elles sont caractérisées par un « renforcement postérieur » et correspondent à des structures liquidiennes (kystes par exemple) ;

b) les images échogènes (ou réfléchissantes). Selon l'intensité des échos, elles peuvent être hypo-, iso- ou hyperéchogènes de manière homogène ou hétérogène. Ces images sont celles des différents tissus, des processus pathologiques solides ou mixtes (abcès, hématomes...) ;

c) les images hyperéchogènes avec cône d'ombre. Ces images sont celles que rendent les structures aériques ou calciques réfléchissant totalement les ultrasons (lithiases, gaz digestifs...).

Principales indications

Ces diverses propriétés font de l'échographie un examen applicable à l'étude de nombreux organes lorsqu'il existe une fenêtre acoustique (c'est-à-dire lorsqu'il n'y a aucune structure aérique ou calcique interposée).

Parmi les principales indications, citons de façon non limitative l'examen du contenu utérin, de la région pelvienne (la vessie doit être pleine pour constituer une fenêtre acoustique refoulant les anses grêles), des organes pleins abdominaux (foie, rate, reins, pancréas) ou des vaisseaux (aorte, veines sus-hépatiques, porte...), des muscles, tendons, articulations, etc.

L'échographie constitue donc l'examen de première intention dans de nombreuses indications.

Le patient doit être à jeun pour l'exploration abdominale.

ANGIOGRAPHIE

Littéralement : obtenir l'image d'un vaisseau. En pratique, l'injection d'un produit de contraste souligne le contenu vasculaire et permet de visualiser sa lumière et ses parois. Le produit de contraste est toujours un hydrosoluble iodé (voir Produits de contraste, p. 1762). L'injection diffère selon le territoire à examiner et l'état du vaisseau.

I. ARTÉRIOGRAPHIE

1. L'obtention d'un contraste intra-artériel peut se faire :

a) par ponction artérielle et injection directe au site de ponction. Ce procédé est utilisé par exemple pour l'artériographie des carotides, les artères des membres inférieurs (voie fémorale) ;

b) par introduction au site de ponction d'un cathéter (méthode de Seldinger). Selon l'emplacement du cathéter, on pourra injecter le produit de contraste dans un gros tronc (aortographie globale), dans une artère (artériographie rénale, mésentérique, sélective) ou une de ses branches (artériographie super-sélective). Cette technique est également utilisée pour l'embolisation.

2. Le traitement des images à l'aide d'un dispositif de numérisation (c'est l'angiographie numérisée ou digitalisée) permet de réaliser une soustraction des images injectées et des images avant injection. Le résultat de cette soustraction ne conserve que l'image des vaisseaux injectés qui peuvent être étudiés de façon très précise.

Indications

1. À titre diagnostique, les indications des artériographies ont considérablement diminué car elles sont concurrencées par les représentations vasculaires de qualité obtenues par tomодensitométrie et par imagerie par résonance magnétique (angiographie par résonance magnétique). L'artériographie ne se conçoit que comme la première étape d'un geste interventionnel. Le dernier domaine qui reste à l'artériographie diagnostique est l'exploration des artères coronaires (coronarographie).

2. À titre thérapeutique, ces techniques permettent l'embolisation d'une lésion vasculaire (angiome), hémorragique, tumorale... (voir Embolisation, p. 140) et la chimioembolisation des tumeurs malignes. En outre, l'utilisation de sondes munies de dilateurs à ballonnet permet actuellement le traitement non opératoire de certaines sténoses artérielles et le positionnement des stents (voir Radiologie interventionnelle, p. 1760).

Incidents

Hématome au point de ponction, thrombose en aval du point de ponction, décollement et migration d'une plaque d'athérome, dissection sous-intimale en cas de cathétérisme rétrograde.

En pratique, il est sage de prévoir une courte hospitalisation et un bilan précédant l'examen devrait comporter un groupe sanguin, une étude des fonctions d'hémostase, de la fonction rénale. La connaissance du traitement en cours, en particulier anticoagulant, est impérative.

II. PHLÉBOGRAPHIE

L'injection IV de produit de contraste permet d'opacifier le réseau veineux en aval de l'injection. Ainsi, celle-ci sera faite au pied pour une phlébographie du membre inférieur, dans l'aîne pour une cavographie inférieure, etc. Dans certains cas, le cathétérisme veineux permet une injection rétrograde (veines sus-hépatiques, veines rénales, étude de la continence valvulaire des réseaux veineux du membre inférieur...).

Principales indications

La phlébographie diagnostique a quasi complètement disparu car elle est remplacée par les représentations vasculaires de qualité obtenues en échographie (notamment pour les veines des membres inférieurs), en tomодensitométrie et en imagerie par résonance magnétique (angiographie par résonance magnétique). Elle ne constitue plus que le premier temps d'un geste de radiologie interventionnelle.

III. LYMPHOGRAPHIE

Radiographie des canaux et ganglions lymphatiques opacifiés par injection de substance de contraste iodée liposoluble dans un lymphatique de la main (opacification des chaînes axillo-sous-clavières) ou du pied (opacification des chaînes inguinales, pelviennes, lombo-aortiques et du canal thoracique).

Indications

La lymphographie est actuellement remplacée par les techniques non invasives permettant d'analyser les chaînes ganglionnaires, échographie mais surtout tomодensitométrie et imagerie par résonance magnétique. Certaines équipes la prescrivent encore exceptionnellement pour analyser le réseau lymphatique canalaire dans de rares affections des canaux lymphatiques.

Contre-indications et complications

Le jeune âge (moins de 4 ans), l'intolérance à l'iode, l'insuffisance respiratoire ou cardiaque, l'atteinte marquée de l'état général sont les principales contre-indications.

Une poussée fébrile transitoire est fréquente ; l'embolie pulmonaire, l'œdème aigu du poumon, le choc par intolérance à l'iode sont des accidents rares.

IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

L'imagerie par résonance magnétique utilise la propriété d'induction électromagnétique des atomes à nombre de protons impairs et notamment l'hydrogène : la rotation du noyau sur lui-même crée un champ magnétique (spin). Au repos, les vecteurs ou moments magnétiques sont orientés de façon aléatoire, multidirectionnelle, et leur résultante globale à l'échelle d'un tissu ou d'un organisme est nulle. Il est possible de polariser ces vecteurs sous l'action d'un champ magnétique puissant ; leur direction tend alors à se rapprocher de celle du champ magnétique, d'autant plus qu'il est plus puissant (état de précession). Si l'on soumet ce système à l'influence d'un deuxième champ magnétique rotatoire perpendiculaire au précédent, il se crée, dans des conditions optimales, un échange d'énergie électromagnétique. Les vecteurs magnétiques des atomes entrent en résonance et s'orientent selon un angle résultant des deux champs. L'arrêt du deuxième champ est suivi d'un retour à l'état de précession (relaxation). Au cours de la relaxation, les modifications du champ magnétique induisent un courant de faible voltage dont l'amplification constitue le signal RMN ; ses qualités dépendent de la densité en protons excités. Les signaux sont traités selon une valeur de gris et reconstruits selon une trame bidimensionnelle (projetée sur écran cathodique). L'image obtenue peut être une coupe frontale, axiale ou sagittale selon le mode de traitement des informations recueillies.

L'aimant principal a une forme cylindrique. À l'intérieur de ce cylindre sont installés les bobines d'émission et de réception et le plan d'installation du patient en position allongée. L'examen dure en moyenne une demi-heure. Le coût de l'examen est de l'ordre de 300 euros.

Indications

Il devient plus facile d'obtenir actuellement un examen d'imagerie par résonance magnétique. En effet, plus d'appareils sont actuellement installés en France (1 appareil pour 100 000 habitants).

1. Foie, voies biliaires et pancréas

L'imagerie par résonance magnétique y est devenue l'examen d'imagerie de référence. Elle permet notamment une caractérisation précise des tumeurs hépatiques, une analyse des vaisseaux artériels et veineux du foie et une analyse des voies biliaires (cholangiographie par résonance magnétique).

2. Pelvis

L'examen par résonance magnétique est devenu l'examen de référence. Le contraste spontané d'excellente qualité, la possibilité d'obtenir

des coupes dans les trois plans de l'espace et le caractère non invasif de la méthode expliquent les raisons de son utilisation. Cependant, elle n'est jamais réalisée en première intention et vient compléter une échographie. L'examen par résonance magnétique est notamment utilisé pour les affections tumorales utérines, ovariennes et digestives.

3. Reins

L'examen par résonance magnétique est à la fois concurrent et complémentaire de la tomodensitométrie pour l'étude de l'extension des tumeurs malignes, pour la caractérisation des kystes atypiques et pour la caractérisation des autres tumeurs bénignes (angiomyolipome).

4. Cœur et vaisseaux

C'est probablement dans ce domaine que les indications de l'IRM ont le plus singulièrement modifié la pratique des examens d'imagerie. En effet, il est actuellement possible d'obtenir une représentation vasculaire de bonne qualité de l'ensemble des vaisseaux artériels et veineux de l'organisme, ce qui fait disparaître les examens artériographiques conventionnels. Par ailleurs, il est possible d'obtenir une imagerie de qualité, à la fois anatomique et fonctionnelle du cœur. Une représentation correcte du réseau coronaire reste le dernier objectif que devrait atteindre la méthode dans les années qui viennent.

5. Thorax

En dehors de l'étude du cœur et des gros vaisseaux du thorax, c'est probablement pour l'étude pulmonaire que l'IRM reste encore en deçà des résultats qu'on obtient facilement en tomodensitométrie. L'IRM est cependant utilisée pour l'étude des tumeurs médiastinales.

6. Encéphale, face et orbites

Voir IRM en neurologie (p. 1714) et IRM en ophtalmologie (p. 1743).

Précautions

Cet examen n'exige pas de préparation particulière et n'implique pas d'hospitalisation. Les conditions du champ magnétique excluent que soient soumises des pièces métalliques (pacemaker, clips vasculaires ferromagnétiques intracrâniens, corps étrangers intra-orbitaires). Le patient doit être débarrassé de tout accessoire métallique (ceinture, montre, prothèse dentaire) ; l'or, l'argent, le plomb n'interfèrent pas avec les champs magnétiques.

RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE

La radiologie interventionnelle est un développement récent de la radiologie qui peut s'appliquer à tous les domaines (neuroradiologie, radiologie ostéo-articulaire, vasculaire, thoracique et abdominale). Elle nécessite l'hospitalisation du patient. Elle doit être faite par des radiologues habitués aux techniques vasculaires ou percutanées.

Indications diagnostiques

Tumeurs, collections ou abcès par ponction sous échographie (foie) ou sous tomodensitométrie (rétropéritoine, poumons, rachis). La ponction peut être faite avec des aiguilles, de petit ou de gros calibre, ces dernières permettant une meilleure analyse histologique.

Indications thérapeutiques

1. Traitements préventifs ou palliatifs : pose de filtre cave, gastrostomie percutanée, drainage biliaire et endoprothèse biliaire, endoprothèse urinaire.

2. Traitements curatifs : drainage d'abcès ou de pseudo-kystes, dissolution de calculs biliaires, nucléolyse ou nucléotomie des disques intervertébraux, angioplastie des sténoses vasculaires, fibrinolyse des caillots, chimiothérapie intra-artérielle des tumeurs, embolisation des malformations vasculaires.

3. Des résultats prometteurs ont été également obtenus par voie percutanée dans le traitement des tumeurs hépatiques, pulmonaires, rétro-péritonéales, en utilisant divers agents thérapeutiques : injection de produits nécrosants (alcool absolu, acide acétique), cryothérapie, laser, radiofréquence.

4. Enfin, la radiologie interventionnelle peut constituer un geste préopératoire : embolisation d'hémostase de tumeurs ou de malformations facilitant l'intervention chirurgicale (voir Embolisation, p. 140).

Contre-indication

Troubles d'hémostase.

TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS

Technique de scintigraphie basée sur l'utilisation de radio-isotopes émetteurs de positons à demi-vie extrêmement courte. Au sein du tissu accumulant le traceur, la collision d'un positon et d'un électron annule leur masse et émet un rayonnement photonique permettant de localiser la localisation tissulaire et le métabolisme du traceur. Toutefois, la tomographie par émission de positons (TEP ou PET pour *positron emission tomographie*) en raison de sa résolution spatiale limitée ne permet pas toujours de déterminer avec certitude la localisation d'anomalies métaboliques. Afin de fusionner les données anatomiques et métaboliques, ont été développés des scanners hybrides combinant TEP et scanner qui permettent de superposer des images anatomiques et métaboliques parfaitement alignées.

Le traceur le plus couramment utilisé pour l'étude des tumeurs est le fluoro-désoxy-glucose (FDG) marqué au fluor-18 émetteur de positons. Le désoxyglucose est un analogue du glucose qui a la propriété d'être capté par les cellules, mais sans y être métabolisé. C'est donc un excellent marqueur de l'activité cellulaire permettant d'identifier les cellules à forte activité métabolique, comme les cellules tumorales. Toutefois, une augmentation du taux métabolique tissulaire n'est pas spécifique des tissus tumoraux et peut également être observée dans toute inflammation ou infection tissulaire. À l'inverse, un diabète non équilibré réduit la fixation dans les lésions et diminue la sensibilité de la technique. D'autres traceurs plus spécifiques sont actuellement à l'étude pour le marquage des cellules tumorales.

Indications

La TEP est utilisée de plus en plus couramment pour le diagnostic, l'étude de l'extension et le suivi des cancers. La valeur de cette technique a été démontrée dans l'étude des tumeurs pulmonaires, des lymphomes, des mélanomes, des tumeurs du sein et des tumeurs colorectales (voir p. 1677). Le scanner et l'IRM restent les techniques de choix pour l'évaluation des altérations anatomiques et morphologiques des tumeurs, mais la TEP a la capacité de mettre en évidence les anomalies métaboliques aux niveaux cellulaire ou tissulaire avant même que des modifications de taille ou de morphologie tissulaire ne soient observables. La tomographie par émission de positons est

aussi un outil remarquable pour le suivi des traitements anti-cancéreux et la détermination de la présence de tissu tumoral résiduel métaboliquement actif.

AGENTS DE CONTRASTE

Les agents de contraste utilisent les propriétés d'absorption du rayonnement X propres à deux métaux lourds : le baryum et l'iode.

I. BARYUM

Les cristaux de sulfate de baryum sont incorporés dans un excipient. Selon la concentration en sel de baryum et la nature de l'excipient, on peut obtenir des bouillies de densité, fluidité et adhésivité variables. Le choix dépend du type d'examen : opacification digestive haute (œsophage, estomac, grêle) ou basse (côlon), de la technique utilisée (simple contraste, double contraste, ce dernier résultant de l'adjonction d'un contraste gazeux par agent effervescent dégageant du CO₂ dans l'estomac, ou insufflation d'air dans le côlon).

On trouve dans le commerce des préparations prêtes à l'emploi ou à diluer : Microtrast (œsophage), Micropaque, Radiopaque (opacification œsogastroduodénale, du grêle, du côlon), Baritop, Micropaque HD oral, Télébar gastrique (transit œsogastroduodénal en double contraste), Micropaque côlon (mucographie colique en double contraste).

Incidents et accidents

1. Aggravation d'un état sub-occlusif par constitution d'un barytome (fécalome baryté) : menace particulièrement les sujets constipés chroniques, mal préparés, âgés.

2. Passage de baryte dans la cavité péritonéale en cas de perforation : il en résulte un accident aigu, la péritonite barytée et un risque de séquelles avec granulomes péritonéaux à corps étrangers.

Contre-indications

Perforation digestive patente, suspectée, ou potentielle (ingestion de corps étrangers, diverticules compliqués, tumeurs évolutives...), sténose digestive, anastomose digestive récente.

II. IODE

L'iode est incorporé dans des produits hydrosolubles (usage intravasculaire) ou liposolubles (usage canalaire ou cavités).

1. Les *hydrosolubles tri-iodés* sont des sels de sodium et/ou de mégumine des acides diatrizoïque ou amidobenzoïque. Ce sont des produits ionisables, de forte osmolarité. Leurs indications ont beaucoup diminué en angiographie et en radiologie de l'arbre urinaire au profit des produits hexa-iodés ou tri-iodés non ioniques qui sont mieux tolérés. Leur élimination est principalement rénale. Tous ces produits peuvent être utilisés pour l'opacification urinaire rétrograde. Certains hydrosolubles tri-iodés sont aromatisés et destinés plus particulièrement à l'opacification digestive lorsqu'existe un risque de perforation (voir Baryum, ci-dessus) : Gastrograffine, Télébrix Gastro 30. En cas d'effraction péritonéale, ces produits hydrosolubles sont résorbés et éliminés par voie rénale.

2. Les *hydrosolubles hexa-iodés* ont une osmolarité inférieure et donc une meilleure tolérance vasculaire et rénale : Hexabrix (32 % d'iode).

3. Les *hydrosolubles tri-iodés non ioniques* sont électrolytiquement neutres, de faibles viscosités et de faible osmolarité. Ces propriétés en font des produits particulièrement indiqués pour l'opacification vasculaire et/ou urinaire des sujets fragiles et/ou à fonction rénale précaire (insuffisants rénaux, nourrissons, diabètes évolués, coronariens, myélome multiple des os) : Iopamiron (30 à 37 % d'iode), Omnipaque (30 à 35 % d'iode). Ces propriétés leur ouvrent les indications de la

neuroradiologie (saccoradiculographie, tomodensitométrie céphalique...) : Amipaque, Iopamiron (20 % d'iode), Omnipaque (18 % d'iode).

4. Les *hydrosolubles hexa-iodés à élimination biliaire* sont éliminés selon un mécanisme actif : ils entrent en compétition avec la bilirubine. Ces agents de contraste (Biliscopine : 5 % d'iode, Transbilix : 3 % d'iode) permettent l'opacification des voies biliaires (cholangiographie intraveineuse). L'élévation de la bilirubinémie contre-indique cet examen.

Incidents et accidents

1. Indépendamment de la dose injectée, peuvent survenir des réactions allergiques, marquées par une toux, une sensation d'oppression, des nausées, des vomissements, un prurit, de l'urticaire, un œdème palpébral. Ces symptômes sont parfois prononcés (1 cas sur 1 000 examens) et une réaction mortelle est possible : arrêt cardiovasculaire, état de choc, coma convulsif (1 cas sur 100 000 examens). Ces réactions sont imprévisibles, mais les sujets atopiques y semblent davantage exposés. La présence du médecin radiologiste est indispensable lors de l'examen et le maintien d'une voie d'abord veineux est souhaitable.

2. D'autres accidents sont directement liés à la dose du produit injecté : aggravation d'une insuffisance rénale préalable ou insuffisance rénale aiguë chez certains patients à haut risque (myélome avec protéinurie de Bence-Jones en particulier, insuffisance rénale, diabète). Ce risque justifie la pratique d'un bilan préalable à l'injection intraveineuse du produit de contraste iodé (protéinurie, créatinine plasmatique) et doit faire proscrire la restriction hydrique. Une hydratation abondante et alcaline permet d'éviter la majorité des accidents.

3. D'autres incidents sont fonction d'usages particuliers : réaction méningée après saccoradiculographie, miliaire pulmonaire lipiodolée au décours d'une lymphographie, granulome et corps étranger bronchique en cas de mauvaise élimination après bronchographie.

III. AGENTS DE CONTRASTE EN IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

On distingue les agents de contraste paramagnétiques et superparamagnétiques.

1. Les *agents paramagnétiques* utilisent les propriétés paramagnétiques de certains ions (gadolinium) qui sont couplés à des chélateurs pour diminuer la toxicité. Leur biodistribution est identique à celle des produits de contraste iodés hydrosolubles. Ils entraînent un raccourcissement du temps de relaxation des tissus sur les séquences pondérées en T1, responsable d'un hypersignal.

2. Les *agents superparamagnétiques* sont des particules de ferriite. Leur administration intraveineuse entraîne une fixation élective sur le système réticuloendothélial. Ils raccourcissent fortement les temps de relaxation des tissus sur les séquences pondérées en T2, responsables d'un hyposignal. Ces mêmes substances peuvent être administrées per os et servir d'agents de contraste pour le tube digestif.

Tsunami

Explorations en génétique médicale

par N. Leporrier

CARYOTYPE OU CYTOGÉNÉTIQUE CONVENTIONNELLE

Un individu possède normalement 46 chromosomes : 22 paires d'autosomes, numérotés de 1 à 22 du plus grand au plus petit, et une paire de chromosomes sexuels (ou gonosomes) XX chez les femmes, XY chez les hommes, soit respectivement les formules chromosomiques (46,XX) ou (46,XY).

I. PRÉLÈVEMENT

1. *Caryotype constitutionnel*. Les lymphocytes sanguins sont étudiés à partir d'un prélèvement de sang total, recueilli stérilement sur héparine, incubé 48 à 72 heures dans un milieu de culture contenant un mitogène (phytohémagglutinine). Les fibroblastes, présents dans la peau ou le liquide amniotique, exigent une culture cellulaire plus longue de 1 à 3 semaines. Des mitoses peuvent être observées directement dans les cellules trophoblastiques (prélèvement de villosités choriales).

2. *Caryotype de cellules tumorales*. Dans le cas d'hémopathies, le prélèvement porte selon les cas sur la moelle ou sur un tissu tumoral (adénopathie dans le cas des lymphomes ganglionnaires). Dans le cas des tumeurs solides, un fragment de la pièce est utilisé. Dans tous les cas, les cellules ou fragments de tissus doivent être acheminés rapidement et non fixés.

II. TECHNIQUES

Les techniques sont longues : il faut obtenir des cellules en division et des métaphases nombreuses et de bonne qualité.

1. Après accumulation des cellules en métaphase par blocage de l'appareil fusorial (colchicine), on procède à la dispersion des chromosomes par l'action d'une solution hypotonique, puis à une fixation et un étalement sur lames. Les chromosomes colorés au Giemsa sont identifiés au microscope.

2. Des méthodes de marquage obtenues par des procédés chimiques ou physiques révèlent le long des chromosomes une alternance de bandes claires et sombres spécifiques de chaque paire chromosomique et de chaque technique employée.

3. Le microscope est relié à une caméra branchée sur un ordinateur pourvu de logiciels permettant la capture et l'analyse d'images. Les chromosomes sont classés en fonction de leur taille de leur indice centromérique et de leur marquage.

III. NOMENCLATURE

Basée sur la nature des anomalies chromosomiques observées.

Anomalies de nombre de chromosomes

Chromosome absent (monosomie) ou surnuméraire (trisomie). L'excès de tout un lot (n) constitue la triploïdie ($3n$), plus rare.

Ces anomalies déséquilibrées, lorsqu'elles sont constitutionnelles, sont toujours responsables d'un phénotype particulier. Elles peuvent affecter n'importe quelle paire de chromosome, mais plus fréquemment les petits chromosomes, par ordre de fréquence : trisomies 21, 18 et 13 (voir p. 969). Sur les gonosomes, on décrit chez les femmes la trisomie X (47,XXX), chez les hommes le syndrome de Klinefelter (47,XXY) (voir p. 971) ou un double Y (47,XYY).

Une monosomie complète pour un autosome n'existe pas ; seules existent les monosomies partielles. Plus grave que les trisomies correspondantes, les fœtus ne sont pas viables et les grossesses aboutissent à des fausses couches précoces. Seule l'absence d'un chromosome X ou Y donne une monosomie X (45,X) responsable du syndrome de Turner (voir p. 971).

Anomalies de structure

Elles résultent de cassures suivies de recollements inadéquats du matériel chromosomique. Ce sont soit des anomalies déséquilibrées (duplication, délétion d'un segment de chromosome responsable d'un phénotype grave), soit des anomalies équilibrées sans conséquence sur le phénotype (translocation, inversion) mais pouvant se transmettre de façon équilibrée ou déséquilibrée à la descendance (dérivés de translocations). Certaines de ces anomalies sont invisibles sur un caryotype standard et aujourd'hui accessibles lorsqu'elles sont déséquilibrées par la technique CGH ou CGH-array (Hybridation génomique comparative, voir p. 1767).

1. Elles peuvent concerner un seul chromosome et comporter une perte (-) ou un gain (+) de matériel sur le bras court (p) ou le bras long (q) ; délétion ou monosomie partielle (p-, q-) ; trisomie partielle (p+, q+) ; chromosome en anneau ; isochromosome.

Ailleurs, il n'y a pas de modification quantitative (inversion péri- ou paracentrique).

2. Elles peuvent concerner plusieurs chromosomes, par échange réciproque de matériel entre deux ou plusieurs chromosomes non homologues (translocation réciproque) ou fusion de chromosomes acrocentriques (c'est-à-dire des paires 13, 14, 15, 21, 22, dites translocations robertsoniennes) et comporter ou non un excès ou une perte de matériel chromosomique.

Lorsque les anomalies de structure sont équilibrées, c'est-à-dire sans perte ni gain de matériel, elles sont habituellement asymptomatiques. Toutefois, elles induisent un risque pour la descendance.

CYTOGÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

I. HYBRIDATION IN SITU

Cette technique est simple, mais coûteuse. Elle peut être appliquée sur les métaphases ou sur les noyaux (fluorescence interphasique, FISH). Elle utilise des

sondes le plus souvent commercialisées (ADN simple brin fluorescent) qui, grâce à la complémentarité des bases nucléotidiques, s'hybrident spécifiquement avec sa séquence chromosomique « cible » rendu monobrin après dénaturation.

Intérêt diagnostique

Elle est orientée par le tableau clinique et complète l'étude du caryotype. Sans orientation clinique ou cytogénétique préalable, la FISH est peu informative : elle ne renseigne que sur des régions chromosomiques spécifiques en fonction des sondes choisies.

II. HYBRIDATION GÉNOMIQUE COMPARATIVE

Elle peut être effectuée sur des métaphases (CGH) ou sur des puces à ADN (CGH-array).

1. La *CGH* consiste à co-hybridiser la même quantité d'ADN provenant d'un patient ou d'une tumeur et d'un témoin, marqué chacun par un fluorochrome différent, sur les chromosomes d'un sujet normal. Les signaux générés par les deux fluorochromes sont numérisés et un rapport de leur intensité respective est établi au niveau des bandes de chacune des paires chromosomiques.

2. La *CGH-array* repose sur le même principe, mais est réalisée sur des lames sur lesquelles sont fixés des milliers de fragments d'ADN séquencés (chromosomes artificiels de bactéries dits BACs), dont la position sur le génome est connue avec précision. Ces lames sont appelées puces à ADN. Selon le nombre de ces fragments et leur localisation, ces puces peuvent couvrir l'ensemble du génome avec une résolution plus ou moins grande (de 1 mégabase [Mb] comme la cytogénétique classique à quelques kilobases [kb]).

Intérêt diagnostique

Ces techniques ne permettent que la détection éventuelle de pertes (délétions) ou de gains (addition) de matériel chromosomique, mais avec une résolution bien supérieure à celle du caryotype.

TECHNIQUES DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Ces techniques ont profondément bouleversé les méthodes de diagnostic dans de nombreux domaines de la médecine, et en particulier dans le cadre des maladies génétiques. Elles permettent en effet de « disséquer » le génome à l'échelon des séquences nucléotidiques. On peut ainsi mettre en évidence une mutation directement si elle est connue. Dans le cas contraire, on recherche indirectement une liaison de la maladie avec des marqueurs polymorphes ou microsatellites proches du gène (haplotypes). Ces techniques ne requièrent qu'un prélèvement d'une faible quantité de cellules prélevées sur EDTA.

I. POLYMÉRISATION EN CHAÎNE (RÉACTION DE)

Syn : PCR. Technique décrite en 1985 et qui a révolutionné la génétique moléculaire moderne. Cette méthode consiste à multiplier, *in vitro*, un grand nombre de fois (c'est-à-dire à amplifier) une séquence d'acide désoxyribonucléique (vcm) connue, contenant un gène ou un fragment d'un gène.

1. L'échantillon d'acide désoxyribonucléique (double brin) est isolé à partir d'un prélèvement de sang, de peau ou de tout autre tissu est d'abord dénaturé, c'est-à-dire séparé en deux brins simples par chauffage. Le début de la séquence que l'on désire amplifier est repéré et marqué à l'aide d'une amorce, qui se lie spécifiquement par hybridation (vcm) à ce site précis. À partir de cette amorce s'effectue la synthèse *in vitro* des brins d'acide désoxyribonucléique en présence de nucléotides et d'ADN polymérase.

2. Au cours de chaque cycle, un fragment d'ADN double brin est séparé en deux simples brins, chacun d'entre eux sert à reconstituer un ADN double brin. À chaque cycle, on multiplie donc le nombre des brins par deux. On procède par cycles successifs, procédé facilité par la mise au point d'automates capables

d'effectuer un cycle complet en quelques minutes. L'amplification est exponentielle, et théoriquement le nombre de copies double à chaque cycle. On peut obtenir plus de 2 milliards de copies environ après 30 cycles successifs.

3. On peut aussi obtenir la séquence d'ADN à amplifier à partir de l'ARN d'une cellule, en transformant cet ARN par une transcriptase inverse (« rt-PCR »). L'avantage de cette méthode est de reproduire les séquences d'ADN débarrassées des introns non codants (ADN complémentaire ou ADNc).

Indications

Cette technique permet de détecter et d'analyser une séquence choisie d'ADN à partir d'un échantillon infime et ses développements en biologie et en médecine sont considérables :

1. Diagnostic d'une mutation à l'origine d'une maladie génétique héréditaire ou acquise, à partir d'un prélèvement de sang, de peau, de villosités chorales (placenta).

2. Détection de génomes de virus (voir Recherche directe de virus, p. 1568), de bactéries (voir Amplification génique bactérienne, p. 1544).

3. Détermination des groupes d'histocompatibilité (voir p. 1587).

4. En pratique médico-légale, on peut synthétiser assez d'ADN à partir d'un cheveu, d'une trace de sang ou de sperme, afin de le comparer à des échantillons provenant d'un ou plusieurs suspects.

II. MÉTHODE DE SOUTHERN

Méthode destinée à déceler une séquence d'ADN spécifique. Elle est basée sur la propriété d'enzymes bactériennes (dites enzymes de restriction) de découper l'ADN à des points correspondant à des séquences nucléotidiques précises, spécifiques de chaque enzyme, réparties au sein du génome.

La digestion de l'ADN à l'aide d'un de ces enzymes produit ainsi des milliers de fragments de longueur différente. Après migration sur un support approprié, ces fragments sont mis en contact avec une sonde nucléotidique dont la séquence est complémentaire de celle que l'on recherche. Si une mutation de l'ADN modifie un site de restriction proche du gène exploré, la longueur du fragment d'ADN en est modifiée et on peut ainsi détecter la présence de fragments de taille différente (polymorphisme de restriction).

La sensibilité de cette méthode appliquée à la détection de mutations dans une population de cellules est de l'ordre de 1 à 2 %.

DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Il vise à reconnaître en cours de grossesse l'existence d'une maladie grave fœtale patente ou potentielle chez le sujet à naître. Les modalités en diffèrent selon qu'il est planifié ou fortuit, mais dans tous les cas, les enjeux doivent en être très clairement définis par un conseil génétique préalable (voir p. 965).

Modalités

1. Le risque est défini avant ou au début la grossesse, le diagnostic prénatal est alors ciblé et procède d'une approche spécifique : il peut s'agir d'un couple à risque d'anomalie chromosomique (antécédents familiaux ou personnels), de maladie monofactorielle (hémophilie, mucoviscidose, myopathie) ou polygénique (spina bifida). Dans ces cas, il est indispensable de disposer du cas « index » parfaitement identifié par des analyses appropriées (caryotype, anomalies biologiques, moléculaires).

2. Le risque n'était pas prévu, mais se révèle en cours de grossesse par une anomalie de développement fœtal (généralement dépisté par

l'échographie). Le diagnostic prénatal vise dans ces cas à préciser le pronostic de l'anomalie échographique par des analyses biologiques, cytogénétiques et/ou moléculaires appropriées à partir d'un prélèvement fœtal, soit de villosités choriales (choriocentèse), soit de liquide amniotique (amniocentèse) ou de sang fœtal (cordocentèse). Le choix du type de prélèvement dépend du terme de la grossesse de l'indication et de l'urgence diagnostique.

I. DIAGNOSTIC DE SEXE FŒTAL

Il est possible de le préciser sur un échantillon de sang maternel, où circulent des cellules fœtales dès la 10^e semaine de grossesse. L'ADN des cellules du sang maternel est extrait et on amplifie par PCR le gène *SRY*, caractéristique du sexe masculin.

II. CARYOTYPE FŒTAL

Effectué à partir de cellules du liquide amniotique (fibroblastes) dès la 14^e semaine ou du trophoblaste dès la 10^e semaine. Technique : voir Amniocentèse, p. 1737 et Biopsie de trophoblaste, p. 1737.

III. ÉTUDE DE L'ADN

L'ADN analysé dans ces techniques peut être obtenu à partir des cellules du trophoblaste (voir Biopsie de trophoblaste, p. 1737), du liquide amniotique (voir Amniocentèse, p. 1737) ou du sang fœtal (voir Prélèvement de sang fœtal, p. 1738).

1. Lorsque l'anomalie génétique est connue et que l'on dispose d'une sonde complémentaire du fragment d'ADN anormal, on peut la détecter directement par l'étude de l'ADN fœtal. Cette méthode a une fiabilité de 100 % (par exemple, mutation de la chaîne bêta [Glu 6 → Val] de la drépanocytose...). Elle permet la détection des homozygotes et des hétérozygotes (porteurs sains si la maladie est récessive).

2. Si l'anomalie génétique n'est pas connue avec précision, on peut tenter de mettre en évidence une liaison génétique entre la maladie et la transmission de marqueurs délectables au niveau de l'ADN à proximité de l'anomalie elle-même. Cette méthode implique que l'ADN d'un patient malade dans la famille soit analysable (cas index) et que les marqueurs détectés puissent être clairement reconnus comme associés à l'anomalie génétique (on dit que la famille est « informative »). Le risque est celui d'une recombinaison génétique (crossing-over) entre le marqueur étudié et la mutation.

Principales applications

Mucoviscidose, myopathie de Duchenne, hémophilies.

Résultats

Ces méthodes permettent le diagnostic des états homozygotes et hétérozygotes dans les affections récessives.

IV. DIAGNOSTICS ENZYMATIQUES

Le dosage des activités enzymatiques cellulaires peut être effectué à partir des cellules trophoblastiques (voir Biopsie de trophoblaste, p. 1737) ou du liquide amniotique (voir Amniocentèse, p. 1737). Il exige parfois une culture de ces cellules afin de disposer d'un matériel suffisant pour permettre ces dosages.

Principales applications

Diagnostic des maladies de Fabry, de Gaucher, de Tay-Sachs, de Niemann-Pick, de la plupart des maladies héréditaires du métabolisme, du déficit en adénosine désaminase, etc.

V. DIAGNOSTICS PAR DOSAGES SANGUINS

Ils restent nécessaires lorsque les précédents sont impossibles pour des raisons de consultation tardive ou de méthodologie.

Principales applications

Dosage des facteurs de coagulation (hémophilie, maladie de Willebrand), étude des hémoglobines, du phénotype lymphocytaire (diagnostic anténatal des déficits immunitaires congénitaux).

DIAGNOSTIC PRÉ-IMPLANTATOIRE

Il peut être proposé aux couples lorsque le risque d'avoir un fœtus atteint d'une affection d'une particulière gravité est élevé et qui pour des raisons éthiques, morales ou religieuses ne veulent pas recourir au diagnostic prénatal. Seuls trois centres en France sont autorisés par l'agence de la biomédecine (Paris, Strasbourg et Montpellier).

Le test génétique (chromosomique ou moléculaire) est réalisé à partir d'une cellule prélevée sur chacun des embryons obtenus par fécondation vitro. Seuls les embryons indemnes de la maladie recherchée sont réimplantés dans l'utérus de la mère.

ANOMALIES CYTOGÉNÉTIQUES SOMATIQUES

Concernent les cellules d'un organe ou tissu. Elles entraînent des modifications clonales du caryotype souvent non aléatoires et parfois étroitement spécifiques d'une entité pathologique, notamment des hémopathies malignes.

Intérêt

1. Diagnostique. Par exemple, chromosome Philadelphie dans les leucémies myéloïdes chroniques. Cependant, la mise en évidence d'un recombinant BCR-ABL par PCR est aussi contributive, mais elle ne renseigne pas sur les anomalies clonales additionnelles qui apparaissent en cours d'évolution et préludent bien souvent à l'acutisation.

2. Pronostique, notamment dans les leucémies aiguës (voir p. 707).

3. Pour le suivi d'une maladie résiduelle sous traitement, la sensibilité du caryotype ne dépasse guère 2 à 5 %. Chaque fois que possible, on fait appel pour cette détection à une technique de polymérisation en chaîne d'un remaniement moléculaire identifiable au diagnostic (sensibilité de l'ordre de 10^{-5}), ou d'un profil antigénique caractéristique détectable par cytométrie en flux dont la sensibilité est de l'ordre de 10^{-4} .

Constantes biologiques du sujet sain

SANG

Tableau 236. — Sang normal : composition et propriétés physicochimiques.

CONSTANTES PHYSIOLOGIQUES	VALEUR NORMALE unités usuelles* <i>unités SI**</i>	PRÉLÈVEMENT	TECHNIQUE	CAUSES D'ERREUR ***
Poids spécifique sang plasma hématies	1,06 1,03 1,10			
Osmolalité	280 à 290 mOsm/kg d'eau	sérum		
Pression oncotique	30 torr 4 kPa	plasma		
Viscosité (par rapport à l'eau)	4,75 2,01 1,88	sang plasma sérum	Viscosimètre de Hess	
Vitesse de sédimentation érythrocytaire 1 h 2 h 24 h	<i>Homme</i> <i>Femme</i> 3-5 3-8 < 15 < 20 90 100-110	sang sur EDTA	Westergren	Diminuée par : cryoglobuline ($< 37^{\circ}$) hyperglycémie Augmentée par : hypercholesté- rolémie
pH sang artériel nourrisson 1 an adulte	7,38 \pm 0,03 7,43 \pm 0,03 7,40 \pm 0,03	sang artériel hépariné	Riegel	Augmenté par : exposition à l'air, température (\pm 0,015/degré)

* Les unités usuelles sont présentées en caractères romains.

** Les unités SI sont présentées en italique.

*** Les causes d'erreurs concernent principalement les médicaments et produits dont l'interférence avec la méthode de dosage fausse le résultat. Ne sont pas notés ici les médicaments responsables de variations de ces constantes biologiques.

Tableau 236. — Sang normal : composition et propriétés physicochimiques. (suite)

CONSTANTES PHYSIOLOGIQUES	VALEUR NORMALE unités usuelles* unités SI**	PRÉLÈVEMENT	TECHNIQUE	CAUSES D'ERREUR ***
Volume sanguin (ml/kg) 1 an 10 ans puberté adulte homme adulte femme	 80 75 71 75 67		Dilution isotopique des hématies marquées au ^{99}Tc (voir p. 1614) et/ou dilution de l'albumine marquée à ^{131}I	Injection isotopique incomplète ou extraveineuse
Volume globulaire (ml/kg) 1 an 10 ans puberté adulte homme adulte femme	 28 30 30 30 24			
Volume plasmatique (ml/kg) 1 an 10 ans puberté adulte homme adulte femme	 52 45 41 44 43			
Hémostase Temps de saignement Temps de céphaline activée	< 6 min < 10 min < 20 % d'écart entre malade et témoin	Oreille Avant-bras Sang 9 volumes Citrate de Na à 3,8 %, 1 volume tube plastique	Duke Ivy Proctor- Rappaport	Scarification incorrecte Température du bain Prélèvement hépariné
Temps de Quick	< 1 s d'écart entre malade et témoin	»	Quick	Température du bain Prélèvement hépariné
Temps de thrombine Fibrinogène	< 5 s d'écart entre malade et témoin 2-4 g/l	»	Stéfanini Dameshek Pondérale	Idem + Hyperfibrinémie
PDF	< 10 $\mu\text{g/ml}$	Sérum	Merskey	Fibrinogène non éliminé

* Les unités usuelles sont présentées en caractères romains.

** Les unités SI sont présentées en italique.

*** Les causes d'erreurs concernent principalement les médicaments et produits dont l'interférence avec la méthode de dosage fausse le résultat. Ne sont pas notés ici les médicaments responsables de variations de ces constantes biologiques.

Tableau 236. — Sang normal : composition et propriétés physicochimiques. (suite)

CONSTANTES PHYSIOLOGIQUES	VALEUR NORMALE unités usuelles* unités SI**	PRÉLÈVEMENT	TECHNIQUE	CAUSES D'ERREUR ***
Hémogramme				
Leucocytes	4 000-10 000/mm ³ 4-10 G/l	Sang + EDTA	Coulter counter	
Polynucléaires neutrophiles	2 000-6 000/mm ³ 2-6 G/l	»		
éosinophiles	50-400/mm ³ 0,05-0,4 G/l			
basophiles	0-200/mm ³ 0-0,2 G/l			
Lymphocytes	1 000-3 500/mm ³ 1-3,5 G/l			
Monocytes	0-800/mm ³ 0-0,8 G/l			
Hématies	4,2-5,9 millions /mm ³ 4,2-5,9 T/l	»	»	Agglutinine froide (abaissment)
Hématocrite	42-50 % 0,42-0,50	»	Centrifugation (sur coulter counter, n'est pas mesuré mais extrapolé)	
Hémoglobine	12-18 g/100 ml 8-11 mmol/l	»	Coulter counter	
Volume globulaire moyen	80-94 µ ³ 80-94 fl		Coulter counter	Augmenté par agglutinine froide
Concentration corpuscul, moyenne en Hb (CCMH)	32-36 %		Coulter counter	Augmentée (arté- fact) par agglu- tinines froides et sphérocytose
Teneur globulaire moyenne en Hb (TGMH)	27-32 γγ (pg) 1,67-1,98 Fmol	Sang + EDTA	Coulter counter	
Réticulocytes	25 000- 75 000/mm ³	Sang + EDTA	Coloration vitale	Compte sur trop peu d'éléments
Plaquettes	150 000-400 000 /mm ³	Sang + EDTA	Coulter	Nombreuses : (agglutinations)
Acides gras libres	130-445 µmol/l 35-125 mg/l	Sérum	Stoddard et Dary	
Aldolase	0,7-4,5 U/l	Sérum	Beisenherz	Hémolyse (↑)

* Les unités usuelles sont présentées en caractères romains.

** Les unités SI sont présentées en italique.

*** Les causes d'erreurs concernent principalement les médicaments et produits dont l'interférence avec la méthode de dosage fausse le résultat. Ne sont pas notés ici les médicaments responsables de variations de ces constantes biologiques.

Tableau 236. — Sang normal : composition et propriétés physicochimiques. (suite)

CONSTANTES PHYSIOLOGIQUES	VALEUR NORMALE unités usuelles* unités SI**	PRÉLÈVEMENT	TECHNIQUE	CAUSES D'ERREUR ***
Ammoniaque	35 µg/ml <i>2,05 mmol/l</i> 30 µg/ml <i>1,76 mmol/l</i> 70-190 µg/ml <i>4,11-11,15 mmol/l</i>	Artériel de préférence + héparine maintenu à 4 °C Analyser rapidement	Conway et variantes Colorimétrique (Berthelot) Seligson (diffusion)	Augmenté par fluorures Augmenté par hémolyse
Amylase	5-25 U/l <i>0,08-0,4 µkat/l</i> 4-11 U/l <i>0,06-0,18 µkat/l</i> 5-25 U/l <i>0,08-0,4 µkat/l</i> 60 à 110 U/l <i>1-1,8 µkat/l</i>	Sérum, épanche- ments	Wolgemuth King Vincent Somogyi	Diminuée par citrate, oxalates Augmentée par chlorures, fluorures, pipetage non soigneux (salive)
Bicarbonates : adulte enfant	<i>25-30 mmol/l</i> <i>20-26 mmol/l</i>	Sérum (prélever sans garrot)	Van Slyke	
Bilirubine : totale libre conjuguée	< 10 mg/l < 17 µmol/l < 10 mg/l < 17 µmol/l 0	Sérum	Diazotation Colorimétrie Rivoire (photométrie)	Abaissée par hyperazotémie et hémolyse du prélèvement Augmentée par acide ascorbique Augmentée par théophylline
Calcium : total ionisé lié aux protéines	95-105 mg/l <i>2,37-2,63 mmol/l</i> 59-65 mg/l <i>1,47-1,62 mmol/l</i> 34-40 mg/l <i>0,85-1 mmol/l</i>	Sérum	Manganimétrie complexo- métrie Soulier et Crosnier Dialyse Mac Lean- Hastings Schatz	Verrerie contenant des traces de calcium
Céruloplasmine	27-37 mg/100 ml <i>1,68-2,31 µmol/l</i>	Sérum	Colorimétrie	Abaissée par l'hémolyse ou la conservation du prélèvement

* Les unités usuelles sont présentées en caractères romains.

** Les unités SI sont présentées en italique.

*** Les causes d'erreurs concernent principalement les médicaments et produits dont l'interférence avec la méthode de dosage fausse le résultat. Ne sont pas notés ici les médicaments responsables de variations de ces constantes biologiques.

Tableau 236. — Sang normal : composition et propriétés physicochimiques. (suite)

CONSTANTES PHYSIOLOGIQUES	VALEUR NORMALE unités usuelles* <i>unités SI**</i>	PRÉLÈVEMENT	TECHNIQUE	CAUSES D'ERREUR ***
Chlore	100-106 mmol/l	Sérum	Laudat potentiométrie	Diminué par hémolyse Augmenté par Brome
Cholestérol : total estérifié	1,8-2,7 g/l 4,6-7 mmol/l 1,3-2 g/l 3,3-5,5 mmol/l	Sérum, à jeun	Enzymatique	
Cuivre	100-200 µg/ml 1,57-3,14 mmol/l	Sérum	Spectropho- tométrie Colorimétrie	
Créatinine	5-12 mg/l 45-106 µmol/l	Sérum	Auto-analyser	Augmentée par corps cétoniques P-AH, pyruvates
Fer sérique : homme femme	80-160 µg/100 ml 14-28 µmol/l 60-140 µg/100 ml 10,5-25 µmol/l	Sérum	Colorimétrique (phénan- trolines)	Augmentée par : – matériel contaminé – hémolyse Variations nyctémérales (plus élevé le matin)
Folates	6-15 ng/ml 13,6-34 nmol/l 150-700 ng/ml 0,34-1,58 µmol/l	Sérum Hématies	Immuno- enzymatique Radioimmuno- logique	
Glucose	0,60-0,90 g/l 3,3-5 mmol/l Nouveau-né < 2 j : 0,30 g/l 1,65 nmol/l 0,70-1 g/l 3,6-5,5 mmol/l	À jeun, sang sur oxalate et fluorure de Na (bloque la glycolyse)	Glucose oxydase Auto-analyser	Diminué par acide ascor- bique, hyper- uricémie, hyper- bilirubinémie Augmenté par acide gentisique
Haptoglobine	1-1,3 g/l 1 g/l	Sérum Sérum	Immunodiffu- sion radiale (Behring) Jayle-Polo- nowski	Sérum hémolysé Sérum hémolysé

* Les unités usuelles sont présentées en caractères romains.

** Les unités SI sont présentées en italique.

*** Les causes d'erreurs concernent principalement les médicaments et produits dont l'interférence avec la méthode de dosage fausse le résultat. Ne sont pas notés ici les médicaments responsables de variations de ces constantes biologiques.

Tableau 236. — Sang normal : composition et propriétés physicochimiques. (suite)

CONSTANTES PHYSIOLOGIQUES	VALEUR NORMALE unités usuelles* unités SI**	PRÉLÈVEMENT	TECHNIQUE	CAUSES D'ERREUR ***
Iode : lié aux protéines	3,5-8 µg/100 ml 275-630 nmol/l	Sérum	Sandell et Koltzoff	Diminué par : diuréti- ques mercuriels, désinfection cutanée aux organo-mercuriels Augmenté par : diatrizoates, acétrizoates, antiseptiques iodés, benzo- diazone, di-iodo- hydroxyquino- lène, brome sulfonephthaléine, isopropamide, méprobamate
extractible par le butanol	3-6,5 µg/100 ml 236-512 nmol/l	Sérum		
Lactates	< 1,8 mmol/l < 1 mmol/l	Sang artériel, maintenu à 4 °C sur acide perchlorique	Barker- Summerson (méthode chimique) Méthode enzymatique	Non spécifique Diminué par acide glycérique, malique et pyruvique Augmentés par hémolyse, hyper- leucocytoses majeures
Lactico-déshydro- génase	< 195 UI/l# ou 3,23 µkat/l	Plasma	Wroblewski- Ladu	Augmentée par hémolyse ou coagulation du prélèvement Diminuée par acide ascorbique, oxalates
Lipases	< 2 Unités/ml < 33 µkat/l	Sérum	Comfort Osterberg	Diminuées par hémolyse du sérum

Une unité internationale = quantité d'enzyme qui, à 25 °C, transforme 1 µmole de substrat/min avec des conditions optimales de pH, force ionique et concentration en substrat.

* Les unités usuelles sont présentées en caractères romains.

** Les unités SI sont présentées en italique.

*** Les causes d'erreurs concernent principalement les médicaments et produits dont l'interférence avec la méthode de dosage fausse le résultat. Ne sont pas notés ici les médicaments responsables de variations de ces constantes biologiques.

Tableau 236. — Sang normal : composition et propriétés physicochimiques. (suite)

CONSTANTES PHYSIOLOGIQUES	VALEUR NORMALE unités usuelles* <i>unités SI**</i>	PRÉLÈVEMENT	TECHNIQUE	CAUSES D'ERREUR ***
Lipides totaux	5 à 7 g/l 4 à 6,5 g/l	À jeun sérum	Pondérale Sulphophospho- vanilique (Chabrol et Charonnat)	Ne dose pas la totalité des lipides
Magnésium	18-30 mg/l <i>1,5-2,5 mEq/l</i> <i>0,75-1,25 mmol/l</i>	Sérum	Spectrophoto- métrie d'absorption atomique	
5'-Nucléotidases	2,3-3,2 U/100 ml (Bodansky) <i>0,38-0,53 μkat/l</i>	Sérum	Rieder-Otero	Augmentées chez la femme enceinte (production placentaire)
Oxygène (SaO ₂)	96-100 %	Artériel seringue héparinée étanche, sans bulles d'air ; examen rapide ou transport à + 4 °C	Spectrométrie infrarouge	Prélèvement veineux
(PaO ₂)	75-100 mmHg <i>10-13,3 kPa</i> <i>(0,10-0,13 mmol/l)</i>		Polarographie	Prélèvement veineux Diminuée par hyperleucocytose (> 50 000/mm ³)
PCO ₂	35-40 mmHg <i>4,66-5,33 kPa</i>	Sang artériel	Électrode de verre	Prélèvement veineux ; polypnée lors du prélèvement (angoisse)

* Les unités usuelles sont présentées en caractères romains.

** Les unités SI sont présentées en italique.

*** Les causes d'erreurs concernent principalement les médicaments et produits dont l'interférence avec la méthode de dosage fausse le résultat. Ne sont pas notés ici les médicaments responsables de variations de ces constantes biologiques.

Tableau 236. — Sang normal : composition et propriétés physicochimiques. (suite)

CONSTANTES PHYSIOLOGIQUES	VALEUR NORMALE unités usuelles* unités SI**	PRÉLÈVEMENT	TECHNIQUE	CAUSES D'ERREUR ***
Phosphatase acide	1-5 U/100 ml <i>0,16-0,8 µkat/l</i> < 3 U/100 ml <i>0,48 µkat/l</i>	Sérum	Pumel-Courtois Gutman, King, Armstrong	Diminuée par fluorures, oxa- lates, phosphates, conservation 5 h Augmentée par hémolyse
« Prostatique »	0,35-0,65 U/100 ml <i>0,05-0,10 µkat/l</i> < 5 U/100 ml <i>0,8 µkat/l</i> 0,6-3 U/100 ml <i>0,1-0,49 µkat/l</i>		Bessey Inhibition par L. tartrate (King et Jegatheesen) α naphthyl-phos- phate (Babson et Read)	Augmentée après toucher rectal
Phosphatases alcalines (U/100 ml)	Adulte Enfant 1-3 U 3-5 U < 10 U < 15 U < 3 U 0,12-0,18 U 3-5 U	Sérum	Bodansky King Bessey Kay Roberts	Diminuées par : arsenicaux, fluorures, oxalates, phosphates Augmentées par : sels de magnésium
Phosphore minéral	30-45 mg/l <i>1-1,4 mmol/l</i> (nourrisson : 60 mg/l) <i>2 mmol/l</i>	Sérum à jeun	Briggs (acide molybdique)	Diminué par : Mannitol Augmenté par prélèvement hémolysé, traces de détergents
Potassium	<i>3,7-5,3 mmol/l</i>	Sérum, prélèvement sans garrot	Photométrie à flamme	Augmenté par : stase (garrot), sang hémolysé, fluorures, oxalates, fumée de tabac Diminué par : EDTA

* Les unités usuelles sont présentées en caractères romains.

** Les unités SI sont présentées en italique.

*** Les causes d'erreurs concernent principalement les médicaments et produits dont l'interférence avec la méthode de dosage fausse le résultat. Ne sont pas notés ici les médicaments responsables de variations de ces constantes biologiques.

Tableau 236. — Sang normal : composition et propriétés physicochimiques. (suite)

CONSTANTES PHYSIOLOGIQUES	VALEUR NORMALE unités usuelles* <i>unités SI**</i>	PRÉLÈVEMENT	TECHNIQUE	CAUSES D'ERREUR ***
Protides totaux Adulte	70-80 g/l	Sérum	Pondérale Colorimétrique (Biuret)	Augmentés par dextran
Nouveau-nés	45-65 g/l	»	Néphélométri- que (sulfosalicy- lique)	Augmentés par : pénicilline, tolbutamide
	60-80 g/l	»	Folin-Ciocalteu	Augmentés par : acide acétylsalicylique, aminosalicyline, chloramphénicol, lignocaïne, cy- clines, pénicilline, phénotiazines, procaïne, streptomycine, sulfamides
Protéines sériques (électrophorèse du sérum)	Papier	Sérum	Électrophorèse pH 8,7 (acétate de cellulose)	Cryoglobulinémie (le cryoprécipité ne migre pas)
albumine	55 %			
globulines				
alpha ₁	5 %			
alpha ₂	9 %			
bêta	13 %			
gamma	18 %			
Pyruvate	8 ± 2 mg/l 90 ± 22 µmol/l	Sang total sur acide perchlorique, sans garrot, transport de la glace	Colorimétrique	Augmenté par sang hémolysé
	6 ± 2 mg/l 66 ± 22 µmol/l		Enzymatique	
Sidérophiline (saturation)	3,1-3,5 mg/l 55-62 µmol/l 20 à 40 %	Sérum	Turbidimétrie Néphélométrie	
Sodium	135-145 mmol/l	Sérum	Photométrie à flamme	Augmenté par : calcium, cuivre, détergents, prélè- vement sur hépa- rinate, fluorures ou oxalates de Na
Sulfates inorganiques	0,65 mmol/l	Sérum		Augmentés par : l'hémolyse du prélèvement

* Les unités usuelles sont présentées en caractères romains.

** Les unités SI sont présentées en italique.

*** Les causes d'erreurs concernent principalement les médicaments et produits dont l'interférence avec la méthode de dosage fausse le résultat. Ne sont pas notés ici les médicaments responsables de variations de ces constantes biologiques.

Tableau 236. — Sang normal : composition et propriétés physicochimiques. (suite)

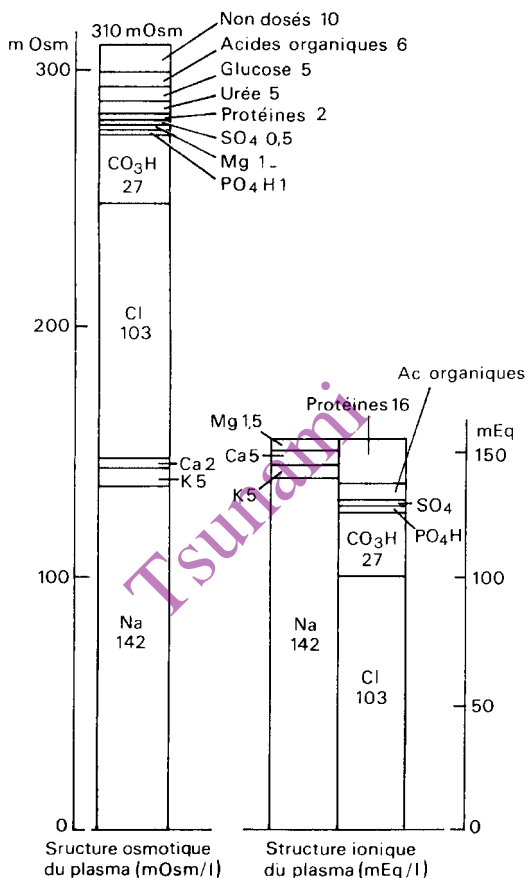
CONSTANTES PHYSIOLOGIQUES	VALEUR NORMALE unités usuelles* <i>unités SI**</i>	PRÉLÈVEMENT	TECHNIQUE	CAUSES D'ERREUR ***
Transaminases SGOT SGPT	5-88 U/l <i>0,08-1,4 μkat/l</i> 4-26 U/l <i>0,07-0,43 μkat/l</i>	Sérum	Spectrophotométrie (Karmen)	
Triglycérides	0,40-1,50 g/l <i>0,45-1,71 mmol/l</i>	Sérum à jeun	Auto-analyser	
Urée	0,15-0,50 g/l <i>2,49-8,32 mmol/l</i> 0,15-0,25 g/l <i>2,49-4,16 mmol/l</i>	Sérum, plasma ou sang total	Hypobromite Colorimétrique (appareils automatiques)	Nombreuses
Uricémie	Homme Femme 40 à 30 à 60 mg/l 50 mg/l <i>240-360 180-300</i> 35 à 25 à 55 mg/l 45 mg/l <i>210-330 150-270</i> <i>μmol/l</i>	Sérum	Colorimétrique (Folin) (acide phospho- tungstique) Spectrophotométrie (uri- case) (méthodes automatiques)	Augmentée par : caféine, théobromine, théophylline, acide acétylsalicylique, dextran, L-dopa, acide gentisique, Méthyl-Dopa Diminuée par : formol
Vitamine B ₁₂	200-800 pg/ml <i>148-192 pmol/l</i> 200-400 pg/ml <i>148-296 pmol/l</i>	Sérum	Radio- immunologique	Diminuée par : chlorpromazine

* Les unités usuelles sont présentées en caractères romains.

** Les unités SI sont présentées en italique.

*** Les causes d'erreurs concernent principalement les médicaments et produits dont l'interférence avec la méthode de dosage fausse le résultat. Ne sont pas notés ici les médicaments responsables de variations de ces constantes biologiques.

COMPOSITION IONIQUE ET OSMOTIQUE DU PLASMA



URINES

Tableau 237. — Dosages urinaires courants.

	VALEUR NORMALE	PRÉLÈVEMENT	TECHNIQUE	CAUSES D'ERREUR
Acidité titrable urinaire	20-40 mmol/24 h	Urines de 24 h sur toluène et conservées à + 4 °C		
Ammoniurie	30-50 mmol/24 h	Urines de 24 h	Spectrophotométrique	
Amylasurie	< 6 000 UI/24 h < 100 µkat/24 h	Urines de 24 h	Colorimétrique	
Calciurie	< 5 mg/kg/24 h 0,12 mmol/kg/24 h	Urines de 24 h sur 10 ml HCl concentré	Colorimétrie, complexométrie	Bocal non décalcifié
Catécholamines urinaires	< 100 µg/24 h 0,59 µmol/24 h	Urines de 24 h	Fluorescence, spectrophotométrie, HPLC	Augmentées par : acide acétylsalicylique, consommation de bananes, chloral, cyclines, érythromycine, formol, hydralazine, alpha méthyl-dopa
Coproporphyrines urinaires	50-250 µg/24 h 0,075-0,375 µmol/24 h	Urines de 24 h sur 5 g de CO ₃ Na ₂	Chromatographie	
Créatininurie	15-25 mg/kg/24 h 132-221 µmol/kg/24 h	Urines de 24 h	Autoanalyser	Augmentée par : acide ascorbique, L-dopa, méthyl-dopa nitrofuranes
5-Hydroxy-indole-acétate urinaire	2-9 mg/24 h 10,4-47 µmol/24 h	Urines de 24 h sur 100 ml HCl concentré	Chromatographie liquide	
Plomburie	< 120 µg/24 h 0,57 µmol/24 h < 500 mg/24 h 2,4 mmol/24 h	Urines de 24 h après EDTA		Verrerie contaminée
Phosphore inorganique urinaire	Variable selon apport, en moyenne 1 g/24 h 32 mmol/l	Urines de 24 h sur 10 ml HCl concentré	Enzymatique, colorimétrique	
Protéinurie	< 0,03 mg/min	Urines de 24 h	Pondérale, Biuret Sulfosalicylique	Faux positifs avec produits de contraste, pénicilline, sulfamides, tolbutamide

Tableau 237. — Dosages urinaires courants. (suite)

	VALEUR NORMALE	PRÉLÈVEMENT	TECHNIQUE	CAUSES D'ERREUR
Urée urinaire	Variable selon l'apport protidique : en moyenne > 12 g/24 h 200 mmol/24 h	Urines de 24 h	Uréase	
Urobilinurie	0,2-3,5 mg/24 h 0,32-5,6 μ mol/24 h	Urines de 24 h	Watson (Réactif d'Ehrlich)	Augmentée par : acétone, consom- mation de bananes, chlorpro- mazine, café, indo- lacétique, mélanurie, phéno- tiazines, procaine, sulfamides
Acide vanyl- mandélique urinaire (VMA)	< 9 mg/24 h 45 μ mol/24 h	Urines de 24 h sur 12 ml HCl concentré	Spectropho- tométrie, chromato- graphie	Augmenté par méthylidopa, caféine, acides acétyl- et aminos- alicylique, bananes, chocolat, cyclines, PSP, thé, vanille

CONSTANTES BIOLOGIQUES PROPRES AU NOUVEAU-NÉ

Tableau 238. — Constantes biologiques du nouveau-né.

DOSAGE	RÉSULTAT
Glycémie (méthode à la glucose oxydase)	1 ^{er} j : > 1,6 mmol/l (0,30 g/l) 2 ^e j : > 4,4 mmol/l (0,80 g/l)
Calcémie	> 2 mmol/l (80 mg/l)
Hémogramme	Hématies : $5,5 \cdot 10^{12}/l \pm 0,5$ Hémoglobine : $17,5 \pm 2,5$ g/dl Hématocrite : 55 ± 5 % Plaquettes : $> 150\,000/\text{mm}^3$ Leucocytes : $> 5\,000/\text{mm}^3$ $< 20\,000/\text{mm}^3$ Neutrophiles : 6 000-10 000 Réticulocytes : 4 %
Facteurs de coagulation	Fibrinogène : 2-3 g/l Facteur V : 70-150 % Facteur II : 30-60 % Facteurs VII et X : 20-50 %

CHROMATOGRAPHIE DES ACIDES AMINÉS (SANG ET URINES)

Tableau 239. — Acides aminés plasmatiques ($\mu\text{mol/l}$).

	NOURRISSONS	ENFANTS	ADULTES
Taurine.....	121	80	59
Acide aspartique	19	10	15
Thréonine	177	76	138
Sérine	131	94	99
Glutamine	759	295	696
Proline.....	193	106	185
Acide glutamique	52	110	24
Glycine	213	166	284
Alpha-alanine	292	234	360
Valine	161	162	225
Homocystine	42	60	49
Méthionine	18	14	22
Isoleucine	39	43	60
Leucine.....	77	85	115
Tyrosine.....	54	43	54
Phénylalanine.....	55	42	48
Ornithine	50	33	58
Lysine.....	135	111	186
Histidine.....	78	55	88
Arginine	62	53	82

Tableau 240. — Acides aminés urinaires ($\mu\text{mol/24 h}$).

	ENFANTS	ADULTES
Taurine.....	60-969	220-1 850
Acide aspartique	0	10-220
Thréonine	35-248	20-300
Sérine	155-540	210-620
Glutamine + Acide glutamique.....	147-847	290-770
Proline.....	0	0
Glycine	160-1 420	710-4 160
Alpha-alanine	12-440	60-500
Valine	15-50	0-260
Homocystine	40-160	30-280
Méthionine	20-95	20-80
Isoleucine	18-56	40-180
Leucine.....	27-83	10-150
Tyrosine.....	42-169	40-150
Phénylalanine.....	24-106	40-250
Ornithine	0	0-80
Lysine.....	70-640	0-120
Histidine.....	306-1 280	130-1 370
Arginine	0	10-80

SUEUR

Tableau 241. — Composition de la sueur.

Densité	1,001 à 1,006
pH	3,8 à 6,9
Teneur en eau	997 ‰ à 995 ‰
Matières extractives (par litre) :	
Glucose	0,1 g à 0,2 g (0,55-1,1 mmol)
Urée	0,30 g à 0,80 g (4,9-13,2 mmol)
N total	0,30 g à 0,60 g
N total non protéique	0,23 g à 0,94 g
Urates	Traces
Lactates	0,22 g à 0,68 g (2,42-7,48 mmol)
Acides gras (formique, acétique, butyrique, valérianique, caproïque)	Présence
Albuminoïdes	0,05 g
Éléments minéraux (par litre) :	
Anions : Chlore	(20-50 mmol)
Sulfates	(0,2-0,3 mmol)
Phosphates	Traces
Cations : Sodium	(20-50 mmol)
Potassium	(4,25-5 mmol)
	0,17 g à 0,10 g

POIDS MOYENS DE DIVERS ORGANES

Tableau 242. — Poids moyens des organes (en g).

	NOUVEAU- NÉ	1 AN	6 ANS	12 ANS	HOMME ADULTE	FEMME ADULTE
Cerveau et méninges.	335-380	910-925	1 200-1 250	1 050-1 400	1 375	1 260
Cœur	17-24	37-44	90-94	124-160	300	250
Foie	78-150	280-300	450-640	900-960	1 600	1 500
Ovaire	0,2	0,5	1	2,2		6-7
Poumon droit	21-32	64-75	121-145	200-250	550	400
Poumon gauche	18-35	57-75	112-145	190-250	450	350
Rate	7,2-11	20-26	52-60	89-93	165	150
Rein	11,5-14	35	55-70	80-95	160	140
Surrénale	3-4	1-2	3,3	3,5-5	6	6
Testicule	0,2	0,7	0,9	1,5	25	
Thymus	9-14	17-25	20-26	20-38	14	14
Thyroïde	1,6-3	3	8,5	12-20	30	34

MARQUEURS BIOLOGIQUES DES TUMEURS

Ces substances sont sécrétées et excrétées par les cellules tumorales et leur taux dans le sang est grossièrement dépendant de l'évolution tumorale. Les principaux marqueurs utilisables en clinique sont regroupés dans le tableau 243. Leur mode d'emploi doit tenir compte des règles suivantes :

Aucun d'entre eux n'est réellement spécifique d'une tumeur, exception faite de la calcitonine dont la présence est pathognomonique du cancer médullaire de la thyroïde : ainsi l'antigène « spécifique » de la prostate est-il augmenté en cas d'adénome prostatique, de prostatite aiguë, etc.

Aucun d'entre eux n'a une sensibilité absolue : ils ne doivent donc pas être conçus comme des techniques de dépistage de cancers dont ils ne traduiraient la présence qu'à un stade évolutif très avancé dans la majorité des cas.

Leur principal intérêt est pronostic et évolutif ; leur dosage avant et après un traitement peut permettre d'apprécier l'efficacité d'un geste chirurgical ou d'un traitement chimio- ou radio-thérapeutique par la normalisation du marqueur s'il était augmenté. Savoir respecter leur demi-vie plasmatique (alpha-fœtoprotéines : 6 j ; hCG : 12 h ; CA 125 : 5 j ; PSA : 2,2 j) et ne contrôler leur taux qu'après un délai de 10 demi-vies. Surveiller ensuite tous les 3 à 6 mois : la ré-ascension traduit le plus souvent l'apparition d'une rechute ou l'existence de métastases.

Tableau 243. — Principaux marqueurs biologiques des tumeurs.

MARQUEUR	TAUX NORMAL (SÉRUM)	TUMEUR	INTÉRÊT
Antigène carcino-embryonnaire (ACE)	< 5 ng/ml	Cancer colorectal	Surveillance après chirurgie
Alpha-fœtoprotéine (alphaFP)	< 10 ng/ml (sauf séminome)	Hépatocarcinome Tumeurs germinales	Diagnostic si > 500 ng/ml. Surveillance après traitement
Hormone gonadotrophine chorionique (hCG)	< 0,4 ng/ml	Choriocarcinomes (placenta, testicules)	Surveillance sous traitement
Thyrocalcitonine (TC)	< 10 ng/ml	Cancer médullaire de la thyroïde	Diagnostic. Surveillance sous traitement
Énolase neurone spécifique (NSE)	< 1,25 µg/l	Neuroblastome Cancer bronchique à petites cellules	Surveillance sous traitement
Antigène prostatique spécifique (PSA)	< 2,5 ng/ml	Adénocarcinome prostatique	Surveillance sous traitement
Thyroglobuline	< 29 ng/ml	Cancer thyroïdien	Surveillance sous traitement
CA 125	< 35 U/ml	Cancer ovarien	Surveillance sous traitement
CA 19.9	< 37 U/ml	Cancer du pancréas	Surveillance sous traitement
CA 15.3	< 30 U/ml	Cancer du sein	Surveillance sous traitement
Immunoglobulines monoclonales	Non décelables	Myélome Macroglobulinémie	Diagnostic. Surveillance sous traitement
Cytokératine 19, fragment 21 (CYFRA 21-1)	Non décelables	Carcinome épidermoïde bronchique, vésical, utérin	Surveillance après traitement

SYSTÈME INTERNATIONAL D'UNITÉS

En 1960, la Conférence Internationale des Poids et Mesures a établi une liste d'unités appelée « système international d'unités » (SI).

L'unité de quantité de matière ou de substance est la *mole*, quantité de substance contenant toujours le même nombre de particules, soit 6×10^{23} (nombre d'Avogadro) ; la mole remplace donc le gramme, elle est symbolisée par mol ; ses multiples et sous-multiples s'expriment par un symbole préfixe (voir tableau 244). Le passage des anciennes valeurs en unités SI s'opère en divisant la masse du constituant en grammes par sa masse moléculaire.

Pour les constituants (lipides, protéines...) dont la masse moléculaire n'est pas exactement connue, les résultats continuent à s'exprimer en concentration de masse, c'est-à-dire en grammes ou en milligrammes/l.

La concentration en ions hydrogène s'exprime toujours en unités pH, inverse du log de la concentration d'activité des ions hydrogène, mesurée à l'électrode. Sauf nécessité absolue (équilibre de Donnan), les milliéquivalents (mEq) sont convertis en millimoles. Cette conversion s'opère en divisant le nombre de mEq par la valence.

Les vitesses ou débits, les clairances sont rapportés à la seconde (s), mais la minute est tolérée. La plupart des constituants dosés dans l'urine sont exprimés en quantité de substance par 24 h. La durée de recueil (jour, « d » de dies latin) se rapporte au système (Urine, U) et non à la quantité.

Ex : uraturie = 450 mg/24 h \rightarrow dU urates : 2,676 mmol.

La numération des éléments figurés est exprimée en nombre d'entités/l et non par millimètre cube.

Les pressions sont exprimées en kiloPascal (kPa), et non en mmHg :

$$1 \text{ mmHg} = 0,133 \text{ kPa}$$

Les apports caloriques sont mesurés en kilojoules (kJ) et non en kilocalories :

$$1 \text{ kcal} = 4,185 \text{ kJ}$$

Pour l'enzymologie, l'unité est l'activité enzymatique ou catalytique correspondant à la transformation d'une mole par seconde, elle est appelée Katal (Kat). L'unité dite internationale est U = mmol/min.

Tableau 244. — Valeurs, noms et symboles de préfixes recommandés dans le SI.

FACTEUR	PRÉFIXE	SYMBOLE	FACTEUR	PRÉFIXE	SYMBOLE
(10^{-1}) (10^{-2})	(déci) (centi)	(d) (c)	(10^1) (10^2)	(déca) (hecto)	(da) (h)
10^{-3} 10^{-6} 10^{-9} 10^{-12} 10^{-15} 10^{-18}	milli micro nano pico femto atto	m μ n p f a	10^3 10^6 10^9 10^{12} 10^{15} 10^{18}	kilo méga giga téra péta exa	k M G T P E

Les 4 préfixes entre parenthèses doivent être évités dans les usages scientifiques.

μ , micro, ne peut en aucun cas signifier micromètre (μm).

L'angström a été abandonné au profit du nanomètre : $1 \text{ nm} = 10 \text{ \AA}$.

*Tableau 245. — Correspondance des valeurs usuelles
entre le système international d'unités (unités SI) et les unités traditionnelles
pour les principaux constituants sanguins.*

SUBSTANCES	UNITÉS TRADITION- NELLES (valeurs usuelles)	FACTEUR CONVERSION UNITÉS TRADITION- NELLES EN UNITÉS SI	UNITÉS SI (valeurs usuelles)	FACTEUR DE CONVERSION UNITÉS SI EN UNITÉS TRA- DITIONNELLES
Acides gras non estérifiés....	mg/l	3,52	mmol/l	0,284
Albumine	g/l	14,5	μmol/l	0,069
Ammonium	mg/l	58,7	μmol/l	0,017
Bilirubine totale.....	mg/l	1,71	μmol/l	0,585
Calcium	mg/l	0,025	mmol/l	40
	mEq/l	0,5	mmol/l	2
Chlorure.....	g/l	28,21	mmol/l	0,035
	mEq/l	1	mmol/l	1
Cholestérol total.....	g/l	2,58	mmol/l	0,387
Clairances	ml/min	0,0166	ml/s	60
Créatinine	mg/l	8,84	μmol/l	0,113
Cuivre.....	mg/l	15,74	μmol/l	0,063
Dioxyde de carbone (pCO ₂)	mmHg	0,133	kPa	7,502
Enzymes.....	U/l	0,0166	μkat/l	60
Fer.....	μg/dl	0,179	μmol/l	5,585
Fibrinogène	g/l	2,94	μmol/l	0,34
Folates.....	μg/l	2,26	mmol/l	0,441
Glucose	g/l	5,55	mmol/l	0,18
Hémoglobine	g/dl	0,62	mmol/l	1,611
Iode protéique	μg/l	7,88	mmol/l	0,126
Lactate	mg/l	0,011	mmol/l	90,1
Lipides	g/l	1	g/l	1
Magnésium	mg/l	0,041	mmol/l	24,31
	mEq/l	0,5	mmol/l	2
Oxygène	ml/dl	0,446	mmol/l	2,24
	mmHg	0,133	kPa	7,502
Phosphates.....	mg/l	0,032	mmol/l	31
Phospholipides	g/l	1,292	mmol/l	0,774
Potassium	mg/l	0,026	mmol/l	39,1
	mEq/l	1	mmol/l	1
Protéines.....	g/l	1	g/l	1
Pyruvate.....	mg/l	11,4	μmol/l	0,088
	g/l	43,5	mmol/l	0,023
Sodium	mEq/l	1	mmol/l	1
Triglycérides	g/l	1,143	mmol/l	0,875
Urate.....	mg/l	5,95	μmol/l	0,168
Urée	g/l	16,65	mmol/l	0,06
Vitamine B ₁₂	pg/ml	0,737	pmol/l	1,355

Tableau 246. — Tableau de correspondance entre le système international d'unités et les unités traditionnelles pour les principales hormones.

CONSTITUANTS	UNITÉ TRADITION- NELLE	FACTEUR DE CONVERSION TRADIT. → SI	SI	FACTEUR DE CONVERSION SI → TRADIT.
Adrénaline.....	µg/l	5,458	nmol/l	0,1832
Aldostérone.....	µg/l	2,774	nmol/l	0,360
17-cétostéroïdes, en déhydro-épi-androstérone.....	mg/l	3,467	µmol/l	0,2884
Cortisol.....	ng/l	2,76	µmol/l	0,3625
ACTH.....	ng/l	0,220	pmol/l	4,541
11-désoxycorticostéroïdes en désoxycorticostérone.....	µg/l	0,3026	µmol/l	330,4
17-hydroxycorticostéroïdes.....	mg/l	2,750	µmol/l	0,362
Insuline.....	µg/l	172,2	pmol/l	0,0058
Iode hormonal (BEI).....	µg/l	7,88	nmol/l	0,1269
Noradrénaline.....	µg/l	5,911	nmol/l	0,1692
Œstradiol.....	µg/l	3,671	nmol/l	0,272
Œstriol.....	µg/l	3,468	nmol/l	0,288
Œstrone.....	µg/l	3,70	nmol/l	0,270
Prégnanédiol.....	mg/l	3,120	µmol/l	0,3205
Prégnanétriol.....	mg/l	2,972	µmol/l	0,336
Progestérone.....	µg/l	3,180	nmol/l	0,3145
Hormone somatotrope.....	pg/l	0,047	nmol/l	21,25
Testostérone.....	µg/l	3,467	nmol/l	0,288
Thyroxine (T4).....	µg/l	1,287	nmol/l	0,7769
Triiodothyronine (T3).....	ng/l	0,1536	nmol/l	6,51

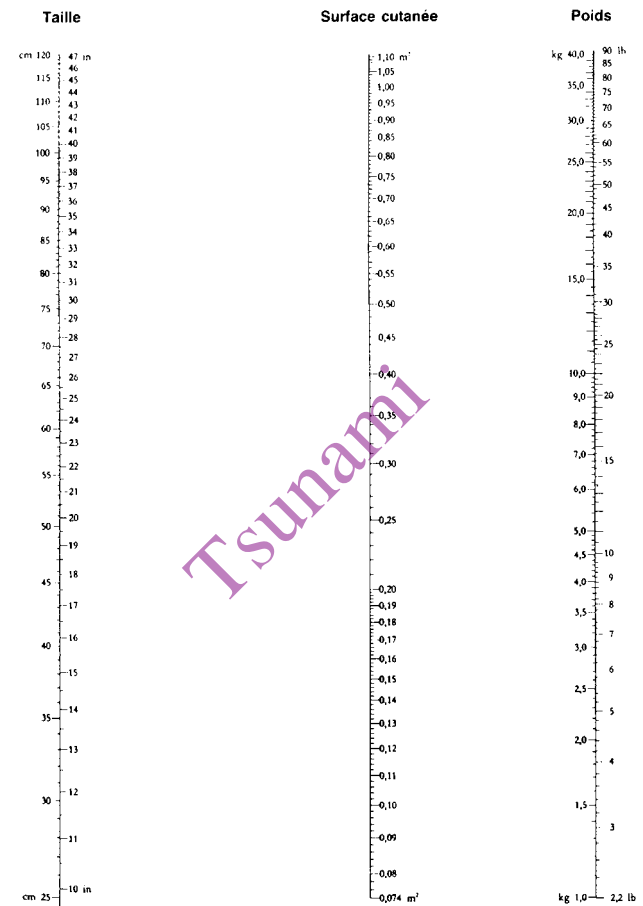
COTATION DE L'ÉTAT CLINIQUE GÉNÉRAL

Tableau 247. — Évaluation de l'état général.

OMS		KARNOVSKY	
0	Activité normale sans restriction par rapport à l'état antérieur.	100 %	Normal, pas d'évidence de la maladie.
		90 %	Activité normale, signes ou symptômes mineurs de la maladie.
1	Restriction des efforts importants. Activité ambulatoire et travail sédentaire possibles (ménage, bureau).	80 %	Activité normale avec effort.
		70 %	Incapable de travailler, mais capable de se débrouiller pour ses besoins personnels.
2	Aucun travail n'est possible mais le patient peut se déplacer et subvenir à ses besoins personnels. Lit et fauteuil < 50 % de la journée.	60 %	Nécessite une assistance occasionnelle mais se débrouille pour la majorité de ses besoins.
		50 %	Nécessite une assistance considérable et des soins médicaux fréquents.
3	Activité limitée au minimum (soins personnels). Lit et fauteuil > 50% de la journée.	40 %	Nécessite une assistance médicale et des soins spéciaux.
		30 %	Malade, hospitalisation nécessaire bien que la mort ne soit pas imminente.
4	Aucune activité même pour les soins personnels. Confiné au lit et au fauteuil. Décède.	20 %	Très malade, hospitalisation nécessaire, thérapeutique et support actif nécessaires.
		10 %	Moribond, la maladie progresse rapidement.
		0 %	Mort.

SURFACE CORPORELLE

Nomogramme pour l'estimation de la surface cutanée à partir de la taille et du poids (enfants).

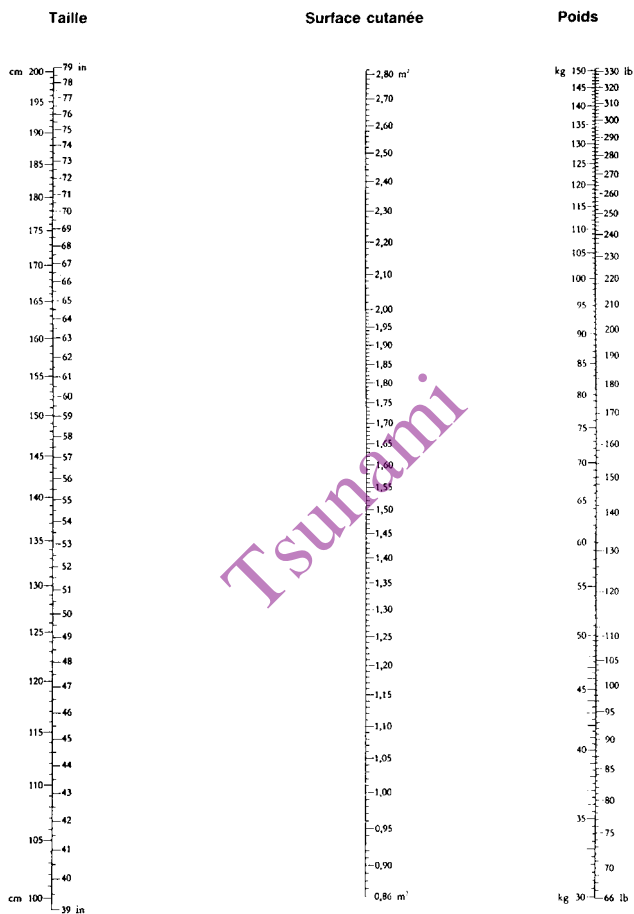


Selon la formule de Du Bois et Du Bois, *Arch. intern. Med.*, 17, 863 (1916) :

$$S = P^{0,475} \times T^{0,783} \times 71,84 \text{ ou } \log S = \log P \times 0,425 + \log T \times 0,725 + 1,8564$$

(S = surface cutanée en cm^2 , P = poids en kg, T = taille en cm)

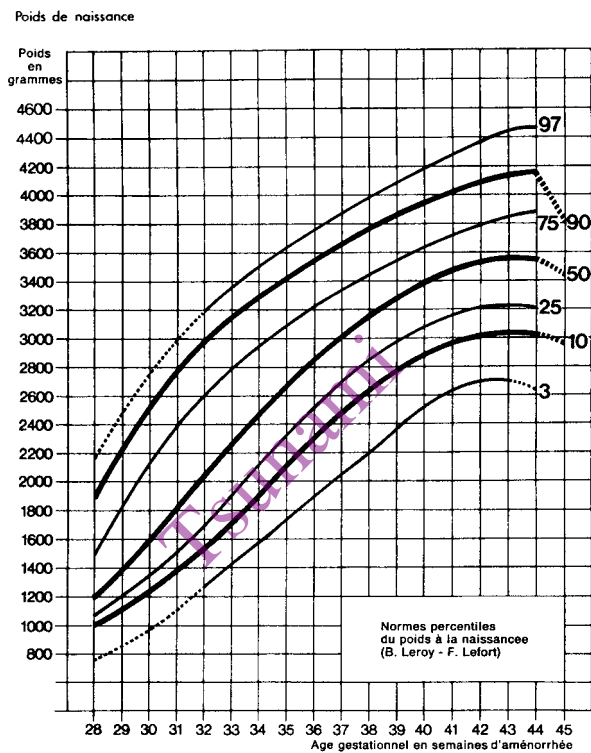
Nomogramme pour l'estimation de la surface cutanée à partir de la taille et du poids (adultes).



Selon la formule de Du Bois et Du Bois, *Arch. intern. Med.*, 17, 863 (1916) :
 $S = P^{0,475} \times T^{7,25} \times 71,84$ ou $\log S = \log P \times 0,425 + \log T \times 0,725 + 1,8564$
 (S = surface cutanée en cm^2 , P = poids en kg, T = taille en cm)

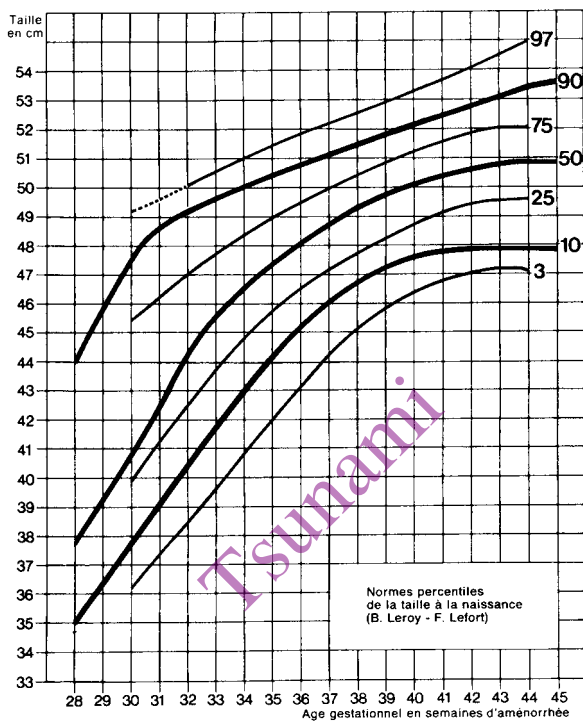
COURBES DE CROISSANCE IN UTERO

(d'après B. Leroy)

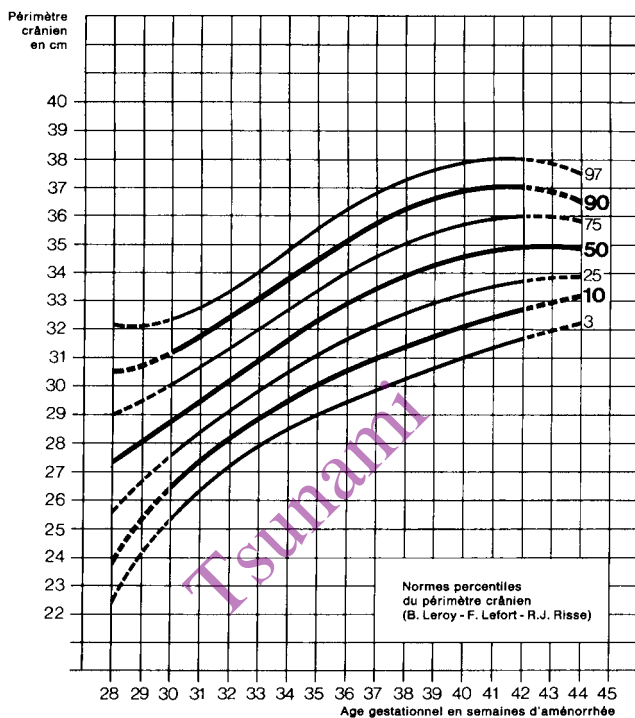
I. POIDS

II. TAILLE

Taille à la naissance

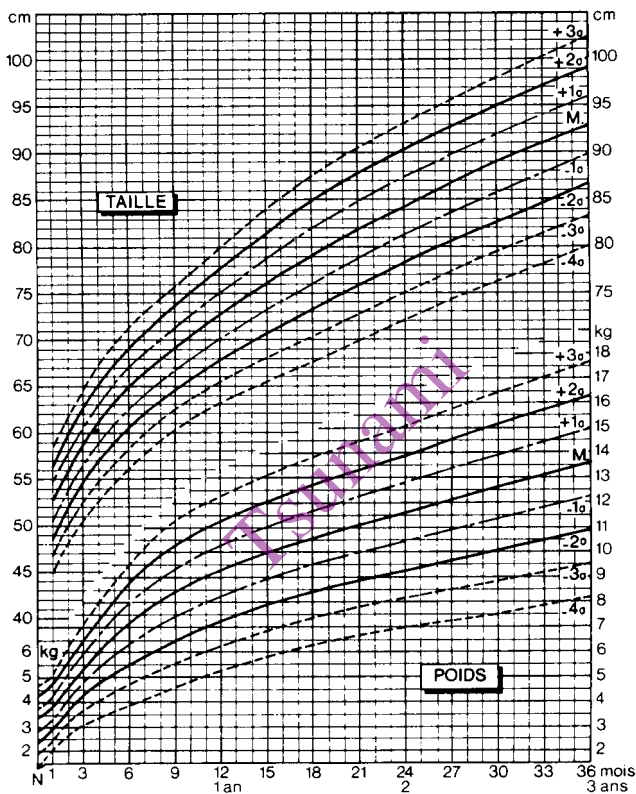


III. PÉRIMÈTRE CRÂNIEN

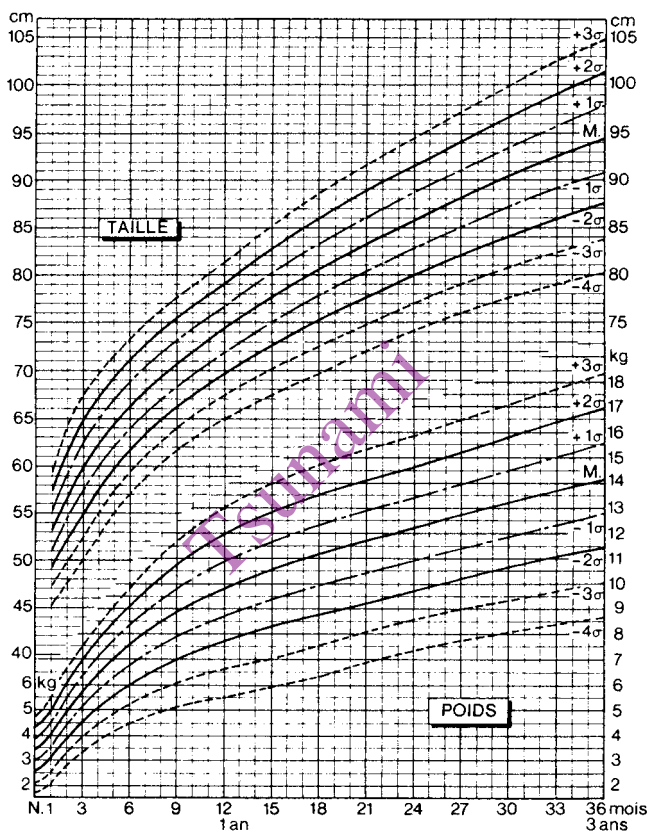


CROISSANCE STATURO-PONDÉRALE DE 0 À 3 ANS

I. FILLES

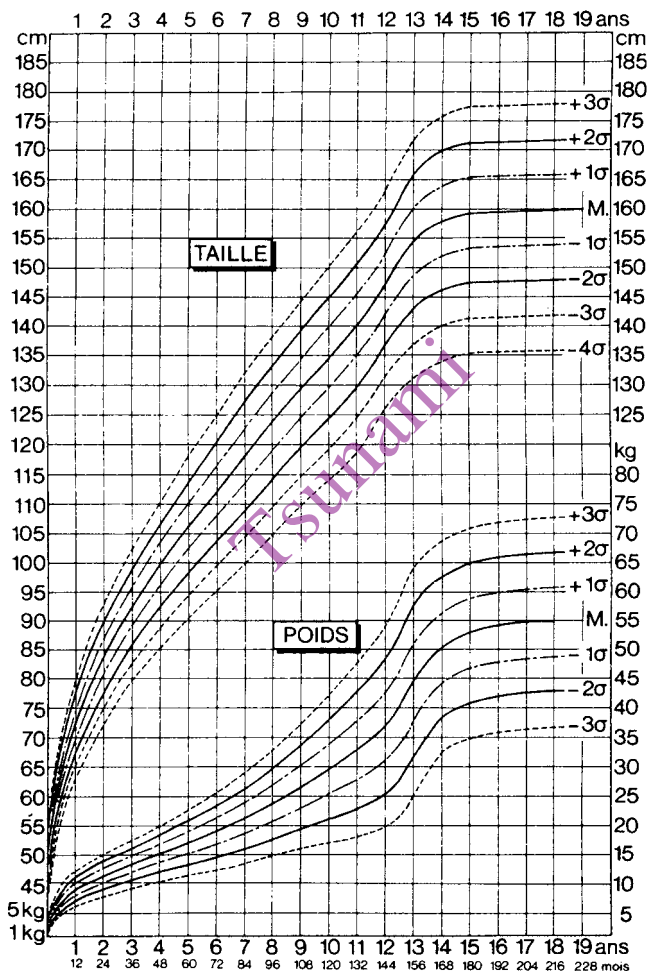


II. GARÇONS



CROISSANCE STATURO-PONDÉRALE DE 0 À 20 ANS

I. FILLES



II. GARÇONS

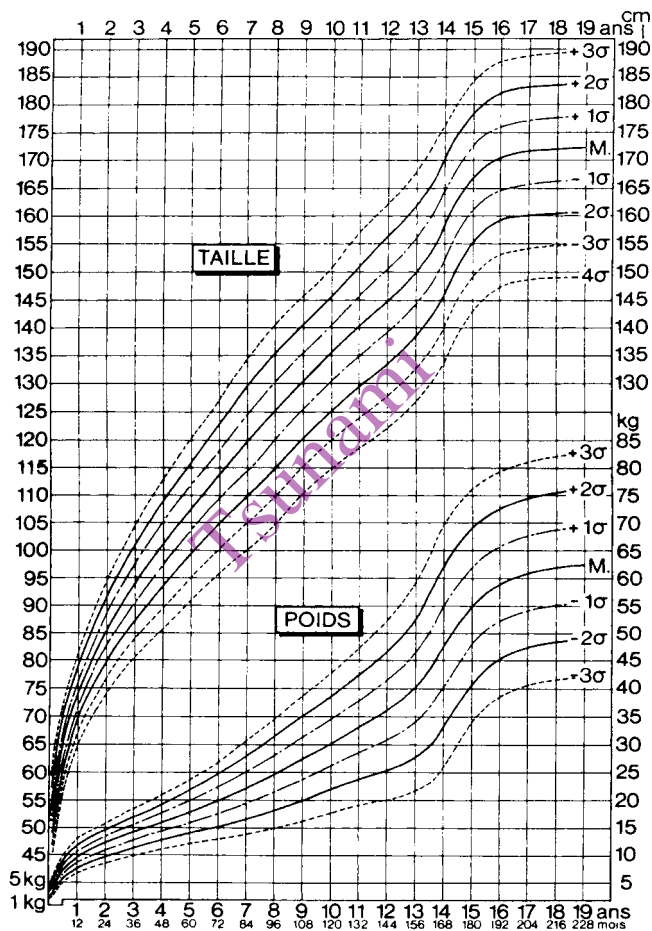


TABLE INTERNATIONALE DES POIDS ATOMIQUES

	SYMBOLE	NUMÉRO ATOMIQUE	POIDS ATOMIQUE		SYMBOLE	NUMÉRO ATOMIQUE	POIDS ATOMIQUE
Actinium.....	Ac	89	227	Molybdène.....	Mo	42	95,95
Aluminium.....	Al	13	26,97	Néodyme.....	Nd	60	114,27
Américium.....	Am	95	(241)	Neptunium.....	Np	93	(237)
Antimoine.....	Sb	51	121,76	Néon.....	Ne	10	20,183
Argent.....	Ag	47	107,880	Nickel.....	Ni	28	58,69
Argon.....	A	18	39,944	Niobium.....	Nb	41	92,91
Arsenic.....	As	33	74,91	Or.....	Au	79	197,2
Astate.....	At	85	(210)	Osmium.....	Os	76	190,2
Azote.....	N	7	14,008	Oxygène.....	O	8	16,000
Baryum.....	Ba	56	137,36	Palladium.....	Pd	46	106,7
Béryllium.....	Be	4	9,013	Phosphore.....	P	15	30,98
Bismuth.....	Bi	83	209,00	Platine.....	Pt	78	195,23
Bore.....	B	5	10,82	Plomb.....	Pb	82	207,21
Brome.....	Br	35	79,916	Plutonium.....	Pu	94	(239)
Cadmium.....	Cd	48	112,41	Polonium.....	Po	84	210
Calcium.....	Ca	20	40,08	Potassium.....	K	19	39,096
Carbone.....	C	6	12,010	Praséodyme.....	Pr	59	140,92
Cérium.....	Ce	58	140,13	Prométhium.....	Pm	61	(147)
Césium.....	Cs	55	132,91	Protactinium.....	Pa	91	231
Chlore.....	Cl	17	35,457	Radium.....	Ra	88	226,05
Chrome.....	Cr	24	52,01	Radon.....	Rn	86	222
Cobalt.....	Co	27	58,94	Rhénium.....	Re	75	186,31
Cuivre.....	Cu	29	63,54	Rhodium.....	Rh	45	102,91
Curium.....	Cm	96	(242)	Rubidium.....	Rb	37	85,48
Dysprosium.....	Dy	66	162,46	Ruthénium.....	Ru	44	101,7
Erbium.....	Er	68	167,2	Samarium.....	Sm	62	150,43
Étain.....	Sn	50	118,70	Scandium.....	Sc	21	45,10
Europium.....	Eu	63	152,0	Sélénium.....	Se	34	78,96
Fer.....	Fe	26	55,85	Silicium.....	Si	14	28,06
Fluor.....	F	9	19,00	Sodium.....	Na	11	22,997
Francium.....	Fr	87	(223)	Soufre.....	S	16	32,006
Gadolinium.....	Gd	64	156,9	Strontium.....	Sr	38	87,6
Gallium.....	Ga	31	69,72	Tantale.....	Ta	73	180,8
Germanium.....	Ge	32	72,60	Technétium.....	Tc	43	(99)
Hafnium.....	Hf	72	178,6	Tellure.....	Te	52	127,61
Hélium.....	He	2	4,003	Terbium.....	Tb	65	159,2
Holmium.....	Ho	67	164,94	Thallium.....	Tl	81	204,39
Hydrogène.....	H	1	1,008	Thorium.....	Th	90	232,12
Indium.....	In	49	114,76	Thulium.....	Tm	69	169,4
Iode.....	I	53	126,92	Titane.....	Ti	22	47,90
Iridium.....	Ir	77	193,1	Tungstène.....	W	74	183,92
Krypton.....	Kr	36	83,7	Uranium.....	U	92	238,07
Lanthane.....	La	57	138,92	Vanadium.....	V	23	50,95
Lithium.....	Li	3	6,940	Xénon.....	Xe	54	131,3
Lutécium.....	Lu	71	174,99	Ytterbium.....	Yb	70	173,04
Magnésium.....	Mg	12	24,32	Yttrium.....	Y	39	88,92
Manganèse.....	Mn	25	54,93	Zinc.....	Zn	30	65,38
Mercur.....	Hg	80	200,61	Zirconium.....	Zr	40	91,22

Note. – Une valeur placée entre parenthèses indique le nombre de masse de l'isotope radioactif à vie la plus longue pour un élément inconnu à l'état stable.

ABRÉVIATIONS

ADH	hormone antidiurétique hypophysaire
AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens
BK	bacille de Koch
BW	réaction de Bordet Wassermann
CEC	circulation extra-corporelle
CIA	communication inter-auriculaire
CIV	communication inter-ventriculaire
CIVD	coagulation intra-vasculaire disséminée
CMH	concentration moyenne en hémoglobine
CMV	cytomégalovirus
CNTS	Centre national de transfusion sanguine
CPK	créatinine phosphokinase
CRST	calcinose, Raynaud, sclérodermie, télangiectasie
ECG	électrocardiogramme
EEG	électroencéphalogramme
EFR	épreuve fonctionnelle respiratoire
FO	fond d'œil
FSH	hormone folliculostimulante hypophysaire
G-6-PD	glucose-6-phosphate déshydrogénase
hCG	gonadotrophines chorioniques humaines (<i>human chorionic gonadotrophin</i>)
HDL	lipoprotéine de haute densité
hMG	gonadotrophines humaines provenant d'urines de femmes ménopausées (<i>human menopausal gonadotrophin</i>)
HTA	hypertension artérielle
IDR	intra-dermo-réaction à la tuberculine
IM	intramusculaire
IMAO	inhibiteur de la monoamine oxydase
INH	isoniazide
IRA	insuffisance rénale aiguë
IRM	imagerie par résonance magnétique
IV	intraveineux
IVG	interruption volontaire de grossesse
IVG	insuffisance ventriculaire gauche
LATS	<i>long acting thyroid stimulator</i>
LCR	liquide céphalorachidien
LDH	lactico-déshydrogénase
LDL	lipoprotéine de basse densité
LH	hormone lutéinisante hypophysaire
LH-RH	gonadolibérine (<i>luteotropin hormone-releasing hormone</i>)
PRC	<i>Polymerase-Chain-Reaction</i>
PDF	produits de dégradation du fibrinogène
PL	ponction lombaire
RAA	rhumatisme articulaire aigu
SC	sous-cutané
SEP	sclérose en plaques
SGOT	sérum glutamine oxaloacétique transaminase
SGPT	sérum glutamine pyruvique transaminase
STH	hormone somatotrope
TCMH	teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TRH	<i>thyrotropin releasing hormone</i>
UIV	urographie par voie intraveineuse
UPR	urétéropyélographie rétrograde
VEMS	volume expiratoire maximum seconde
VGM	volume globulaire moyen
VLDL	lipoprotéine de très basse densité

Tsunami

INDEX

Les folios en **gras** renvoient à la page où est principalement développée chaque entrée.

A

- Abacavir, 64, 381
Abatacept, **3**
Abboticine, 241
Abcès
 amibien
 – du foie, 631, **825**
 – du poumon, 825
 de l'anus, **612**
 du cerveau, **1183**
 dentaire, 1516
 diverticulaire, 601
 froid, 781, 841, 902
 gingival, 1516
 non amibien du foie, **649**
 du pancréas, 664
 du poumon, 509
 prostatique, 901
 du rein, 869
 rétro-pharyngé, **1470**
 du sein, 1406
 sous périosté, 1093
Abciximab, 38, 43
Abelcet, 29, 381
Aberrations chromosomiques, **969**
Abétalipoprotéïnémie, **988**
Abilify, **72**, 256, 378
Ablation transcutanée par courant
 de radiofréquence, **3**
ABO, système, 1618
Abrikosoff, tumeur d', 573, 1532
Absidia, infection à, 838
Absorptiométrie osseuse, 1710
Absorption intestinale, exploration
 de l', **1672**
Acadione, 272, 340
Acanthocytose congénitale, 692, **988**
Acanthosis nigricans, 1066
Accès
 maniaque, 1226
 mélancolique, 1225
 palustre, 828
Accident(s)
 immuno-allergiques, **1287**
 ischémiques transitoires, **1173**
 vasculaire cérébral, 1173
Accouchement
 difficile, 1383
 normal, **1377**
 prématuré, **1392**
Accoutumance, **1247**
Acébutolol, 211, 379
Acéclonac, 58
Acénocoumarol, 69
Acépromazine, 193
Acéruloplasminémie héréditaire,
 643
Acétate de cyprotérone, 43
Acétazolamide, **4**, 134, 387
Acéto-acétyl-CoA-thiolase, déficit
 en, 984
Acétominophène, 271
Acétone, intoxication par l', 1291
Acétylcystéine, **5**
Achalasie du sphincter de l'œso-
 phage, 557
Achondrogenèse, 1736
Achondroplasie, **1117**
Achromies cutanées, **1066**
Aciclovir, **5**, 68, 382, 389, 396, 398
Acide(s)
 acétylsalicylique, **6**, 43, 376, 388
 – intoxication par l', 1284
 alginique, 18
 aminés, **11**
 – besoins estimés en, **411**
 – chromatographie des, **1784**
 5-aminosalicylique, 244
 arginino-succinique synthétase,
 déficit en, 983
 ascorbique, 367
 borique, intoxication par l', 1291
 chlorhydrique, intoxication par l',
 1292
 chromique, **6**
 citrique, intoxication par l', 1291
 clavulanique, 274

Acide(s) (*suite*)

- cromoglycique, **6**, 104
- cyanhydrique, 1316
 - intoxication par l', 1291
- dimercaptopropane sulfonique, **7**
- dimercaptosuccinique, **7**
- docosaénoïque, 189
- domoïque, intoxication par l', 1317
- édétique, 138
- éicosapentaénoïque, 189
- fluorhydrique, intoxication par l', 1291
- folinique, **7**
- folique, **8**
- forts, intoxication par les, 1292
- fusidique, **8**, 105, 380
- gamma-aminobutyrique, intoxication par l', **1278**
- gras
 - libres, 1773
 - oxydation des, déficits héréditaires de l', **994**
- lysergique, 1251
- nicotinique, **9**, 370
- niflumique, 59
- nitrique, intoxication par l', 1292
- okadaïque, intoxication par l', 1317
- oxalique, intoxication par l', 1304
- pericétique, 322
- salicylique, **9**
- sulfamique, intoxication par l', 1292
- sulfurique, intoxication par l', 1292
- tiaprofénique, 58
- tranexamique, **9**
- ursodésoxycholique, **10**
- valproïque, **10**, 374, 394
- vanylmandélique, 1699, 1783

Acidémie(s)

- isovalérique, 976, 1434
- méthylmalonique, 976, 1434
- propionique, 976, 1434

Acidité titrable urinaire, 1782

Acidocétose(s), 944

- constitutionnelles, **984**

Acidose

- lactique, 945
- métabolique, **886**
- respiratoire, **888**
- tubulaire distale, 865

Acidurie

- arginino-succinique, 983
- orotique, 671, **984**

Acinetobacter, 1545

Acitrétine, 311, 392

Aclasta, 83

Aclostine, 66

Acné

- conglobata, rhumatisme de l', **1103**

juvénile polymorphe, **1056**

rosacée, 1081

Acouphènes, **1489**

Acrochordon, 1070

Acrocyanose, **502**

Acrodermatite

- atrophiante de Pick-Herxheimer, 1069

de Gianotti et Crosti, 1036

Acrodynie, 366, 1030, 1313

Acromégalie, **913**Acropathie ulcéro-mutilante, **1202**

Acroslérose, 1005

Actapulgite, 270

ACTH, 185

dosage de l', 1691

épreuve de stimulation par l', 1697

Act-HIB, 353

Actifed, 56

Actilyse, 11, 23

Actinomyces, 1546*israelii*, infection à, 760

Actinomycètes aérobies, 1545

Actinomycine, **11**Actinomycoses, **760**

Actiskénan, 41

Activateur du plasminogène, **11**

Activation

- macrophagique, syndrome d', **730**

neutronique, 1710

Activeille, 266

Actonel, 83

Actos, 194

Actrapid, 217

Acuité visuelle, baisse de l', **1491**

Acuitel, 208

Acupan, 40

Adalate, 206

Adalimumab, 13

Adancor, 350

Adapalène, 311

Addison, maladie d', **929**, 1523

Adéfovir, 68

- Adénite mésentérique aiguë, 776
 Adénocarcinome(s), **522**. *Voir aussi*
 Cancer(s)
 à cellules claires, 894
 colorectaux, **603**
 gastrique, **570**
 de l'intestin grêle, **575**
 pulmonaire, 522
 Adénogramme, **1606**
 Adéno-lipomatose symétrique, 960
 Adénome(s)
 hépatocellulaires, **647**
 à prolactine, **912**
 prostatique, **897**
 sébacé, 1069
 du sein, 1361
 toxique thyroïdien, **919**
 vésiculaire, **663**
 Adénomyomatose vésiculaire, **663**
 Adénomyose utérine, **1344**
 Adénopathies, **683**
 Adénose vaginale, 1336
 Adénovirus, diagnostic virologique, 1576
 Adépal, 108
 Adermine, 366
 Adiaril, 432
 Adiazine, 325, 398
 Adie, syndrome d', **1187**
 Adiponécrose du sein, 1363
 Adler, anomalie d', 1603
 ADN fœtal, étude de l', 1769
 Adrénaline, **12**
 Adrénocorticotrophine, 185
 Adréno-leucodystrophie, 995, **1191**
 Adriamycine, 386
 Adriblastine, 41
 Adrovance, 82
 Advagraf, **329**, 376
 Advate, 150
 Aerius, 56
Aeromonas, 1545
 Aérophagie, **543**
 Affections
 des lèvres, **1525**
 mammaires, **1361**
 transmises par piqûres d'insec-
 tes, prévention des, 799
 Afibrinogénémie constitutionnelle, 677
 Agalsidase, **13**
 Agammaglobulinémie, 686
 Âge
 gestationnel, **1411**
 osseux, **1712**
 Agénérase, 381
 Agénésie
 biliaire, 1431
 des bourgeons du goût, 1534
 des déférents, 906, 1369
 dentaire, 1513
 gonadique, 907, 1361
 prostatique, 1446
 rénale, 1736
 salivaire, 1529
 Agent(s)
 anti-TNF alpha, **13**
 de contraste, **1762**
 létaux, 1315
 neurotoxiques, 1316
 neutralisants, 1316
 de Norwalk, diagnostic virologi-
 que, 1576
 Agglutinines
 froides, 509, 669, 701, 773, 1597,
 1773
 irrégulières, **1619**
 Agonistes des récepteurs 5-HT, **15**
 Agoraphobie, 1238
 Agranulocytose, 1528
 aiguë, **704**
 congénitale, 679
 Agrastat, 38
 Agrégation plaquettaire, étude de l', 1609
 Akineton, 82
 Al 110, 431
 Alagille, syndrome d', **651**
 Albendazole, **16**
 Albers Schönberg, maladie d', 1117
 Albinismes oculo-cutanés, **996**
 Albright, syndrome d', 928
 Albumine plasmatique humaine, **16**
 Alcalis caustiques, intoxication par, 1292
 Alcalose
 métabolique, **887**
 respiratoire, **889**
 Alcaphor, 351
 Alcaptonurie, **973**
 Alcool
 éthylque, intoxication par l',
 1311
 isopropylique, intoxication par
 l', 1292
 méthylique, intoxication par l',
 1293
 Alcoolisation du nerf trijumeau, **17**
 Alcoolisme
 aigu, **1254**
 chronique, **1255**, **1256**

- Aldactazine, 320
 Aldactone, 134, **321**, 398
 Aldalix, 168, 320
 Aldara, 200
 Aldéhyde formique, 166
 Aldesleukin, 220
 Aldolase, 1773
 A, déficit érythrocytaire en, 698
 B, déficit intestinal en, 980
 Aldomet, 57, 246
 Aldostérone, **17**
 plasmaticque, 1698
 urinaire, 1698
 Aldurazyme, 231
 Alemtuzumab, **17**, 176
 Alendronate, 82
 Alep, bouton d', 827
 Alepsal, 281, 374
 Alexie, 1163
 Alfalcaldol, 368
 Alfallastin, 67
 Alfaré, 431
 Alfatil, 93
 Alfentanil, 31
 Alfuzosine, 210
 Algie(s)
 ano-rectales chroniques essen-
 tielles, 617
 vasculaire de la face, **1166**
 Alginate, **18**
 Alglucosidase, **18**
 Algodystrophie, **1123**
 Algoménorrhée, 1352
 Algoneurodystrophie, 1123
 Alhydrate, 432
 Alimémazine, 193
 Alimentation artificielle, **18**
 Aliments
 diététiques du nourrisson
 malade ou fragile, 431
 table de composition des, 412
 Aliméazine, 56
 Alitréinoïne, 311
 Alizapride, 53
 Alkérane, 243
 Alkonatrem, 122
 Allaitement, **1405**, **1406**
 médicaments et, **396**
 Allergocomod, 104
 Allernova, 431
 Alli, 266
 Allochrysine, 265
 Allogreffes des cellules souches
 hématopoïétiques, 179
 Allo-immunisation
 anti-HLA, 287
 antiplaquettaire, 287
 érythrocytaire, 173, 1399, 1619
 fœto-maternelle, 1399
 neutropénie néonatale par, 679
 Allopren, 104
 Allopurinol, **22**, 388
 Allylamine, 55
 Alminopropène, 58
 Almitrine, **23**
 Almogran, 15
 Almotriptan, 15
 Alopécies, **1083**
 Aloplastine, 271
 Alpha-1-antitrypsine, **67**
 déficit en, **993**
 Alpha-céto-décarboxylase, déficit
 en, 976
 9-Alpha-fluoro-hydrocortisone, **164**
 Alpha-fœtoprotéine, **1662**, 1786
 Alpha-galactosidase A, 13
 déficit en, 986
 Alphagan, 105
 Alpha-glucosidase, 195
 acide, déficit en, 981
 lysosomale, déficit en, 987
 Alpha-Liduronidase, 231
 déficit en, 990
 Alphaipoprotéines, absence congé-
 nitale d', 988
 5-Alpha-réductase, inhibiteurs de
 la, **213**
 Alpha-thalassémies, 692
 Alpha-tocophérol, 370
 Alport, syndrome d', **859**
 Alprazolam, 70, 377
 Alpress, 296
 Alprostadil, 302
 Altéis, 39
 Altéplase, 11, **23**
 Altim, 114
 Alvéline-siméthicone, 66
 Alzheimer, maladie d', **1213**
 Amanite(s), intoxication par, 1319
 Amantadine, **24**, 389
 Amantadine/rimantadine, 68
 Ambénonium, **24**
 Ambisome, 29, 30, 381
 Amégacaryocytose congénitale, 674
 Améloblastome, 1532
 Aménorrhée
 primaire, **1355**
 secondaire, **1357**
 Améthoptérine, **24**, 376

- Amétropies, 1491
 Amétycine, 250
 Ambiasie, **824**
 diagnostic immunologique, 1624
 hépatique, **825**
 intestinale, **824**
 pulmonaire, **825**
 Amidons, **25**
 Amikacine, 26, 375, 385, 400, 402
 Amiklin, 26, 375, 400
 Amiloride, 134, 387
 Amino-4-quinoléines, 62
 Amino-alcools, 62
 Aminoglycosides, **26**
 Amiodarone, **27**, 44, 379
 Amisulpride, **27**, 255, 256
 Amitriptyline, 48, 378
 intoxication par l', 1279
 Amlodipine, 206
 Amlor, 206
 Ammoniaque, intoxication par l',
 1293
 Ammoniémié, 1774
 Ammoniurie, 1782
 Amniocentèse, **1737**
 Amnio-infusion, **28**
 Amnioscopie, **1739**
 Amodiaquine, **28**, 62
 Amorolfine, **29**, 55
 Amoxapine, 48
 Amoxicilline, **274**, 385, 400
 Amoxicilline clavulanate, 385
 AMP cyclique urinaire, 1696
 Amphétamines
 intoxication par les, **1278**
 toxicomanie par, **1250**
 Amphotéricine B, **29**, 54, 381, 386,
 396, 400
 Ampicilline, **274**, 385
 + acide clavulanique, 400
 Amplification génique bactérienne,
 1544
 Amprénavir, 381
 Ampullome vatérien, 661
 Amsacrine, **30**
 Amsalio, 30
 Amycor, 55, 198
 Onychoset, 198
 Amygdale
 chancr de l', 1469
 phlegmon de l', **1470**
 Amylase, 1774
 Amylasurie, 1782
 Amylo-1,4-transglucosidase, déficit
 en, 981
 Amylo-1,6-transglucosidase, déficit
 en, 981
 Amylose(s), **1016**
 cardiaque, 469
 cutanées, 1036
 digestive, 551, 557, 574
 des dialysés, 872
 immunoglobulinique, **1017**
 linguale, 1525
 neurologique, 550, 1195
 rénale, **859**
 splénique, 685, 688
 Amyotrophie(s)
 de Charcot-Marie-Tooth, **1201**
 des mains, **1193**
 névralgique, 1209
 spinale héréditaire, **1195**
 Anafranil, 48, 50, 379, 394
 Anagrélide, **30**, 389
 Anakinra, **31**
 Analgésiques, 39
 morphinomimétiques, **31**
 Anandron, 43
 Anasarque, diagnostic échographi-
 que, 1736
 Anastrozole, 205
 Anausin, 53
 Anaxéryl, 197
 Ancestime, 155
 Ancotil, 54, 162, 400
Ancylostoma duodenale, parasitoses
 à, 817
 Andersen, maladie d', 981
 Anderson
 maladie d', 551
 syndrome d', 952
 Andractim, 32
 Androcur, 43
 Androgel, 32
 Androgènes, **32**
 d'origine ovarienne, dosage des,
 1729
 plasmatiques, 1699
 Androtardyl, 32
 Anémie(s), **667**
 de Biermer, **689**
 par carence martiale, 668
 à cellules falciformes, 695
 ferriprive(s), **668**, 1528
 hémolytiques, 1428
 - par anomalie de la mem-
 brane, **691**
 - auto-immunes, **700**
 - par enzymopathie, **698**
 - immuno-allergiques, **701**

- Anémie(s) (*suite*)
 inflammatoires, 669
 macrocytaire, **669**
 microcytaire, **667**
 néonatale, **1427**
 normocytaire, **671**
 – arégénérative, 671
 – régénérative, 672
 réfractaires acquises idiopathi-
 ques, 705
 sidéroblastiques, 706
- Anémones de mer, envenimation
 par, 1322
- Anémophobie, 1238
- Anencéphalie, diagnostic prénatal,
 1736
- Anesthésie
 générale, **33**
 locale, **33**
 locorégionale, **33**
 péridurale, **34**
- Anesthésiques
 halogénés, **35**
 locaux, intoxications par les,
 1269
- Aneurine, 366
- Anévrisme
 de l'aorte abdominale, **496**
 artériel, **500**
 cirsoïde, 502
 disséquant, 495
- Anexate, 163, 398
- Angéite(s)
 de Churg et Strauss, **1010**
 leucocytoclasique, 734, *voir*
aussi Vascularite(s)
 nécrosantes, **1008**
- Angéliq, 266
- Angine, **1469**, 1550
 de Duguet, 767
 à fausse membrane, 1551
 de Ludwig, 1516
 de poitrine, **462**
 ulcéronécrotique, 1551
 de Vincent, 772, 1469
- Angiodysplasie(s)
 colique et gastro-intestinale,
602
 complexes, 1075
- Angiofibrome, 1071
- Angiographie(s), **1757**
 artérielle pulmonaire, 1646
 cérébrale, 1713
 oculaire, **1742**
 pulmonaires, **1646**
- Angiomatose
 bacillaire, **760**
 encéphalotrigéminée, 1214
 de Rendu-Osler, 1023
 de von Hippel-Lindau, 1215
- Angiome(s)
 artério-veineux, 1074
 hépatique, **648**
 des os, 1112
 plan simple, 1074
 saignant de la puberté mascu-
 line, 1466
 veineux et capillaro-veineux,
 1074
- Angio-œdème héréditaire, **999**
- Angioplastie, **36**
 carotidienne, 38
 coronarienne, 37
- Angiosarcome
 du foie, 638
 de Kaposi, 756
- Angio-scanner, 1713
- Angioscintigraphie cardiaque, 1640
- Angiostrongylose, 820
- Angiotensine
 II, antagonistes du récepteur de l',
39
- Inhibiteurs de l'enzyme de
 conversion de l', **207**
- Angoisse, **1236**
- Angor
 abdominal, 621
 d'effort, 462
 de Prinzmetal, 463
- Anguillulose, **817**
- Anhydride
 carbonique, intoxication par l',
 1293
 chromique, 6
- Aniline, intoxication par l', 1293
- Animaux venimeux, intoxications
 par les, **1322**
- Anisakiase, 570, **820**
- Anisakidose, **820**
- Anisocytose, 1602
- Anites pseudo-fissuraires, **612**
- Ankylose temporo-mandibulaire,
1536
- Ankylotomose, **817**
- Anomalie(s)
 cytogénétiques
 – constitutionnelles, **969**
 – somatiques, **1770**
 géniques, **965**
 mammaires pariétales, **1364**

- Anomalie(s) (*suite*)
 métaboliques héréditaires, 671
 neurologiques du nouveau-né, **1434**
 des pieds et des genoux, **1444**
- Anorexie mentale, **1259**
- Anosmies, 1466
- Anotie, 1489
- Anoxie cérébrale du nouveau-né, 1436
- Antadys, 58
- Antagonistes
 anti-GPIIb/IIIa, **38**
 des canaux calciques, 205
 de(s) récepteur(s)
 – de l'acétylcholine, 47
 – de l'angiotensine II, **39**
 – H₁, 56
 – H₂, 57
- Antalgiques, **39**
 centraux, 40
 de palier 1, 39
 périphériques, 39
- Antarène, 58
- Anté-hypophyse, exploration de l', **1689**
- Anthracyclines, **41**
- Anthrax, 1054
- Anti-acides, **42**
- Anti-agrégants plaquettaires, **42**
- Anti-androgènes, **43**
- Anti-arythmiques, **43**
- Antibiogramme, **1563**
- Antibiophilus, 297
- Antibiothérapie préventive, 46
- Antibiotiques, **44**
 associations d', **1564**
 classification, 45
 collyres, 105
 effet bactéricide des, **1564**
 règles d'utilisation, 45
 sensibilité aux, **1565**
- Anticholinergiques, **47**
- Anticoagulant(s)
 antivitamine K, 68
 circulant, 676
 et grossesse, 390
 héparines, 182
 inhibiteurs de thrombine, 72, 235
 intoxication par les, 1269
 utilisation chez l'insuffisant rénal, 387
- Anticorps. *Voir aussi* Auto-anticorps et Immunoglobulines
- Anticorps (*suite*)
 anti-ADN, 1002, 1598
 anticolchicine, 47
 anticytoplasme des neutrophiles, 857, 1009, 1599
 antidigitaline, **47**
 anti-microsomes, **1663**
 anti-mitochondriaux, **1663**
 anti-muscle lisse, **1663**
 antinucléaires, 1002
 antiphospholipides, **1007**, 1599
 antirécepteur de l'acétylcholine, 1596
 anti-réticulum endoplasmique, 1663
 anti-spermatozoïdes, 1702
 antithyroïdiens, 1695
 anti-TNF alpha, 13
 antitransglutaminase, 1596
 antiviral des hépatites, 1581
 monoclonaux recombinants, **47**,
 • 176
- Antidépresseurs, **47**
 non imipraminiques-non IMAO, 50
 noradrénergiques, 51
 polycycliques, intoxication par les, **1279**
 sérotoninergiques, 51
- Antidiptérique, 202
- Antidopaminergiques périphériques, **52**
- Antidotes, **53**
- Antidotum Thallii Heyl, 85
- Anti-émétiques, **54**
- Anti-épileptiques, **54**
- Antifibrinolytiques, **54**
- Antifongiques, **54**
- Antigène(s)
 carcino-embryonnaire, 1786
 de différenciation, 1588, **1606**
 d'histocompatibilité, 1587
 prostatique spécifique, **1688**, 1786
- Anti-GPIIb/IIIa, antagonistes, **38**
- Antihistaminiques
 antimigraineux, 61
 intoxication par les, 1270
 de synthèse, **56**
- Antihyaluronidases, 1560
- Antihypertenseurs, **57**, 388
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens, **57**
 intoxication par les, **1279**
- Antimigraineux, **60**

- Antimoniate
de méglumine, 62
de N-méthylglucamine, **62**
- Antinaupathiques, **62**
- Antinauséux, 62
- Anti-œstrogènes, **62**
- Antipaludiques, **62**
- Antiparkinsoniens, **63**
- Antiphospholipides, syndrome des, **1007**
- Antiprotéases, **63**
- Antipurines, **63**
- Antipyrimidines, **63**
- Antirétroviraux, **63**
- Antirouilles pour le linge, intoxication par, 1293
- Antisepsie, 322
- Antiseptiques à usage externe, **65**
- Antispasmodiques, **66**
- Antistreptodornases B, 1560
- Antistreptokinases, 1560
- Antistreptolysines O, 1560
- Antisynthétases, syndrome des, **1004**
- Antithrombine III, **66**
déficit en, 1612
- Antithyroïdiens de synthèse, **67**
- Anti-TNF alpha, agents, **13**
- Antituberculeux, **68**
- Antiviraux, **68**, 389
- Antivitamine(s) K, **68**, 387, 392
- Anti-Xa de synthèse, 185
- Anurie, 850
- Anus
abcès et fistules de l', **612**
cancer de l', **613**
- Anxiété, 1236
- Anxiolytiques, **70**
- Anzemet, 317
- Aorto-artériographie, **1639**
- Aortographie globale, 1758
- Apacel, 93
- Apgar, score d', **1410**
- Aphasie(s), **1162**
de Broca, 1162
de conduction, 1162
transcorticales, 1162
de Wernicke, 1162
- Aphte(s), 1060, **1522**
- Aptose bipolaire, **1014**, 1523
- API 32, 1626
- Aplasie(s)
médullaires, **702**
de la musculature abdominale, **1446**
- Aplasie(s) (*suite*)
d'oreille, **1489**
- Apnées du sommeil, syndrome d', **528**
- Apokinon, 71
- Apolipoprotéines, 1703
- Apomorphine, **71**
- Apoprotéines, 1703, 1705
- Apports
nutritionnels quotidiens, **406**
vitaminiques quotidiens, **409**
- Apraclonidine, 105
- Apranax, 59
- Aprépitant, **72**
- Aprida, 217
- Aprovel, 39
- Apsor, 368
- Apt, test d', 1429
- Aptivus, 382
- Arabinoside, 117
- Arachnodactylie, 1015
- Arachnophobie, 1238
- Aracytine, 117, 386
- Araignées, envenimation par, 1322
- Aran-Duchenne, syndrome de, 1210
- Aranesp, 143
- Arava, 234
- Arédia, 82
- Argatra, 72
- Argent, intoxication par l', 1294
- Arginase, déficit en, 983
- Arginino-succinase, déficit en, 983
- Argatoban, **72**
- Argyll Robertson, signe d', **1187**
- Aricept, 136
- Arimidex, 205
- Aripiprazole, **72**, 256, 378
- Arixtra, 185
- Armes chimiques, **1315**
- Arnold-Chiari, syndrome d', 1209
- Aromatase, inhibiteurs de l', **205**
- Arrhénoblastome, 1358
- Arsenic, **73**
intoxication par l', 1294
- Arsobal, 243
- ART, 128
- Artane, **349**, 394
- Artémether, 63
luméfantrine, **73**
- Artémisinines, 63
- Artère ombilicale unique, **1446**
- Artériographie, 1757
bronchique sélective, 1646
coeliaque et mésentérique supérieure, **1666**

- Artériographie (*suite*)
 médullaire sélective, 1713
 rénale, **1685**
 super-sélective, 1758
 Artériopathie oblitérante des mem-
 bres inférieurs, **497**
 Artérite(s)
 granulomateuses, **1011**
 temporale, 1012
 Artésunate, 63
 Artex, 211
 Arthrite(s)
 aiguë de la hanche du nourris-
 son, **1440**
 bactériennes, **1105**
 dentaire, 1516
 juvénile(s)
 – idiopathique(s), **1097**
 – systémique(s), **1098**
 de Lyme, **1103**
 parasitaires, **1106**
 à piquants, **1106**
 réactionnelles, **1103**
 virales, **1106**
 Arthrocin, 58
 Arthrographie, **1707**
 Arthrogrypose, **1124**
 Arthropathies
 de l'hémochromatose, **1119**
 microcristallines, **1119**
 nerveuses, **1123**
 Arthroscopie, **1707**
 Arthrose, **1120**
 Arthrum, 365
 Articaïne, 33
 Articulé bout à bout, 1514
 Artotec, 58
 Arylsulfatase
 A, déficit en, 989
 B, déficit en, 991
 Arythmie(s), **472**
 5-ASA, 244
 Asasantine, 132
 Ascabiol, 80
 Ascarbose, 194
 Ascaridiose, **818**
Ascaris suum, diagnostic immuno-
 logique, 1625
 Ascite néoplasique, 623
 Ascofer, 158
 Asher, syndrome d', 1526
 L-Asparaginase, **74**
 Aspégic, **6**, 376
 Aspergillome, 512, 837
 Aspergillose, **837**
 broncho-pulmonaire, **511**
 – allergique, 512
 diagnostic immunologique, 1626
 invasive, 512
 Asphyxie, *voir* Acidose respiratoire
 Aspiration trachéo-bronchique, 1553
 Aspirine, 6
 Asplénie, **688**
 Assistance cardiocirculatoire, **74**
 Asthénospermie, 1370
 Asthme aspergillaire, 512
 Astigmatisme, 1491
 Astrocytome lolaire, 1168
 Astrovirus, diagnostic virologique,
 1576
 Atacand, 39
 Atarax, 56, 71
 Ataxie-télangiectasie, 688, **1192**
 Atazanavir, 381
 Aténolol, 211, 387
 Athérombose, **461**
 des artères rénales, **497**
 Athymil, 51, 379
 Atorvastatine, 321
 Atosiban, **75**
 Atovaquone, **76**
 Atovaquone-proguanil, 63, **76**
 Atracurium, 115
 Atrésie
 des choanes, **1418**
 duodénale, **1448**
 du grêle, **1448**
 de l'œsophage, **1419**
 – diagnostic échographique,
 1736
 tricuspidienne, 492
 Atriance, 254
 Atrophie(s)
 cérébelleuses, **1193**
 cortico-basale, 1182
 cutanées, **1068**
 multi-systématisée, 1182
 Atropine, **76**, 104, 397, 398
 collyre, 104
 Atrovent, 47
 Attaque de panique, 1236
 Audiométrie, **1745**
 Augmentin, 274, 400
 Auto-anticorps
 des maladies systémiques, **1598**
 spécifiques d'organe, **1596**
 Autoclave, 322
 Autogreffe de cellules souches
 hématopoïétiques, 180

Auto-hémolyse à 37 °C, **1607**

Avastin, 81

Avaxim, 355

Avibon, 311, 365

Avitaminose

C, 964

K, 676

– aiguë toxique, **1429**

Avlocardyl, **211**, 380

Avodart, 213

Avonex, 219

Avortement, 221, 222, 1388

molaire, 1391

Axe

électrique du cœur, 1629

hypothalamo-hypophyso-ovarien, exploration de l', **1728**

Axépim, 93

Axérophтол, 365

Azacytidine, **77**

Azadose, 241

Azantac, 213

Azathioprine, **78**, 386

Azithromycine, 241

Azoospermie, 1368

Azopt, 105

Azotémie, 1780

B

Babesia, recherche dans le sang, 1622

Babésiose, **821**

Bacille(s)

de Bordet-Gengou, 764

de Calmette et Guérin, 354

du charbon, 1545

diphtérique, 1545

à Gram

– négatif aérobies, 1545

– négatif, septicémie à, **790**

– positif aérobies, 1545

de Hansen, infection par le, 806

de Nicolaïer, infection par le, 794

perfringens, septicémie à, **790**

pyocyanique, septicémie à, 790

du rouget, 1545

de Whitmore, infection par le, 809

de Yersin, infection par le, 809

Bacillus anthracis, 1545

infection à, 762

Bacitracine, 105

Baclofène, **78**

intoxication par le, 1270

Bactéries

classification, **1545**

isolement et identification, **1543**

Bactériologie cervicovaginale, **1721**

Bactériurie, 1550

Bacteroides fragilis, 1546

septicémie à, **769**

Bactisubtil, 297

Bactrim, 196, **326**, 380, 400

Baermann, méthode de, 1621

Bains de bouche, **78**

BAL, 131

Balano-posthites diffuses, 1060

Barbituriques

intoxication par, 1270

toxicomanie par, **1248**

Barlow

maladie de, 964

syndrome de, **486**

Barotraumatismes, **1324**

Barraquer-Simon, syndrome de, 858, 960

Bartholinite, **1333**

Bartonella, 1546

henselae, infection à, 760, 777

quintana, infection à, 760

Bartonelloses, **800**

Bartter, syndrome de, 863, 883, **933**

Baryum, 1762

intoxication par le, 1294

Basdène, 67

Basedow, maladie de, **917**

Bases fortes, intoxication par les, 1294

Basiliximab, 176

Bassen-Kornzweig, maladie de, 988

Bateman, purpura de, 734

Baypen, 274, 401

Bazex-Dupré, acrochématose de, 1082

BCG, **354**

intravésical, **79**

Béance, 1514

Bec-de-lièvre, 1536

Bécilan, 366

Becker, myopathie de, 1208

Bedelix, 270

Béfizal, 159

Béflavine, 366

Behçet, maladie de, **1014**

Bejel, **800**

Belara, 109

Belladone, intoxication par la, 1270

Bélustine, 261

- Bénazépril, 208
 Bence-Jones, protéinurie de, 847
 Benckiser, syndrome de, 1427
 BeneFix, 151
 Bénévide, 297
 Bennett, fracture de, 1141
 Benzathinepénicilline, 274
 Benzène, intoxication par le, 1295
 Benzoate de benzyle, **80**
 Benzochloryl, 129
 Benzodiazépines, 70
 intoxication par les, 1286
 syndrome de sevrage aux, **1285**
 toxicomanie par, **1249**
 Benzododécinium, 104
 Benzylthiouracile, 67
 Berger, maladie de, 858
 Bérubéri, 1212
 Bérinert, 207
 Bériplast, 152
 Bernard-Soulier, syndrome de, 675
 Besnier-Boeck-Schaumann, maladie de, 1019
 Bessel-Hagen, maladie de, 1117
 Bêta-1-mimétiques, **80**
 Bêta-2-mimétiques, **80**
 Bêta-bloquants, 211
 intoxication par les, 1270
 Bêta-delta-thalassémies, 692, 694
 Bétadine, 290
 Bétafact, 151
 Betaferon, 219
 Bêta-glucocérébrosidase
 déficit en, 984
 recombinante, 177
 Bêta-lactamines, **80**
 Bêtalipoprotéines, absence congénitale de, 988
 Bétaméthasone, 113, 114, 124
 Béthanol, 105
 Bêta-oxydation, déficit de la, 994
 Bêta-thalassémie, 693
 majeure, 693
 mineure ou minime, 693
 Bétatop, 211
 Bétaxolol, 105, 211
 Beth-Vincent, méthode de, 1618
 Betnesol, 113, 114
 Betneval, 124
 Bétoptic, 105
 Bévacizumab, **81**
 Bexarotène, 311
 Bézafigurate, 159
 Bicalutamide, 43
 Bicarbonate(s)
 plasmatiques, 1174
 de sodium, **81**
 Bicnu, 261
 Biermer, maladie de, 563, **689**
 Bifonazole, 55, 198
 Bigonist, 178
 Biguanides, 194
 Bilharzioses, **830**
 diagnostic immunologique, 1625
 Bili-IRM, 1664
 Bilirubinémie, **1659**, 1774
Bilophila, 1546
 Biltricide, 296
 Binocrit, 143
 Biocidan, 104
 Bio-feedback, 310
 Biologie moléculaire, techniques de, **1767**
 Biomarqueurs cardiaques, **1641**
 Bioprothèses, 360
 Biopsie(s)
 cutanée exsangue, **1622**
 du foie, **1665**
 médullaire, **1606**
 musculaire, **1720**
 nerveuse, **1719**
 osseuse, **1709**
 pleurale à l'aiguille, **1656**
 prostatique, **1688**
 pulmonaires, **1657**
 recherche de virus dans les, 1567
 rénale, **1681**
 de la synoviale, **1708**
 de trophoblaste, **1737**
Biotryomycome, 1070, 1532
 Bipéridène, **82**
 Birbeck, granules de, 1021
 Biskra, clou de, 827
 Bismésilate, **23**
 Bisolvon, 146
 Bisoprolol, 211, 387
 Bisphosphonates, **82**
 Bi-Tildiem, 206
 Blackfan-Diamond, maladie de, 702
 Blastomycose
 nord-américaine, **841**
 sud-américaine, **842**
 Blédilait, 429, 431
 relais 1-2, 429
 Bléomycine, **84**, 386
 Bleu
 de méthylène, **85**
 de prusse, **85**

- Bloc(s)
 auriculo-ventriculaires, **482**
 de branche, 1630
 plexique, 33
 sino-auriculaire, **482**
- Blondeau, incidence de, 1751
- Bloom, syndrome de, 1069
- BNP, 1642
- Boerhaave, syndrome de, 562
- Boldoflorine, 232
- Bondronat, 83
- Bonviva, 83
- Boostrixtetra, 353
- Borate(s)
 intoxication par les, 1295
 de phénylmercure, 65
- Bordetella pertussis*, 1545
 infection à, 764
- Bordet-Gengou*, infection par le
 bacille, 764
- Borrelia*
burgorferi, 1546
 – infection à, 778, 805
recurrentis, infection à, 805
- Borrélioses, sérologie des, **1559**
- Bortézomib, **85**
- Bosse séro-sanguine, **1442**
- Bothriocéphalose, **813**
- Botox, 341
- Botulique, intoxication, 1271
- Botulism antitoxin*, 203
- Botulisme, **760**, 1317
- Bouche
 à bouche, 361
 sèche, 1529
- Bouchut, tubercule de, 514
- Bouffée délirante aiguë, 1231
- Bouillaud, maladie de, 1097
- Boulmie, **1259**
- Bourneville, maladie de, 1066, 1071,
 1215
- Bourses, traumatisme des, **905**
- Bouton
 d'Alep, 827
 d'orient, 827
- Bouveret, maladie de, 476
- Bowen
 maladie de, 1076
 vulvaire, maladie de, 1335
- Brenner, tumeurs de, 1350
- Breslow, indice de, 1079
- Brévétotoxines, intoxication par, 1317
- Brexin, 59
- Bricanyl, 80
- Bridges-Good, maladie de, 686
- Briem, 208
- Brill-Zinsser, maladie de, 810
- Brimonidine, 105
- Briquet, syndrome de, 1241
- Bristopen, 274, 401
- Broca, aphasie de, 1162
- Bromazépam, 70, 378
- Bromhexine, 146
- Bromocriptine, **85**
- Bromo-Kin Gé, 86
- Bromure(s)
 intoxication par les, 1271
 de méthyle, intoxication par le,
 1295
- Bronchiolite
 diagnostic virologique, 1575
 du nourrisson, **1460**
- Bronchite(s)
 aiguë, **518**
 – diagnostic virologique, 1575
 chroniques, 519
- Bronchodilatateurs, **86**
- Bronchokod, 146
- Bronchopathies chroniques obs-
 tructives, **518**
 traitement des, 521
- Brossage bronchique protégé, 1553
- Brown-Séquard, syndrome de, 1164
- Brucella*, 1546
- Brucellose(s), **761**
 sérologie des, **1561**
- Brufen, 58, 397
- Brugia malayi*, filariose à, 833
- Bruton, maladie de, 686
- Budd-Chiari, syndrome de, 628, **654**
- Budésonide, **86**
- Buerger, maladie de, **499**
- Bumétanide, 134
- Bupivacaïne, 33, 383
- Buprénorphine, 40, **86**
- Bureau-Barrière, maladie de, 1062
- Burinex, 134
- Burkholderia*, 1545
- Burkitt, lymphome de, 721
- Burnett, syndrome de, 81, 863
- Busérelène, 178
- Busilvex, 87
- Buspar, 71
- Buspirone, 71
- Busulfan, **87**, 386
- Butazolidine, 59, 281
- Butyrophénones, intoxication(s) par
 les, 1271, 1275
- Byetta, 146
- Byler, maladie de, 652
- Bywaters, syndrome de, 848, **1154**,
 1328

C

- Cl-estérase, inhibiteur de la, **207**
 CA 125, 1786
 CA 15.3, 1786
 CA 19.9, 1786
 Cabergoline, **88**
 Cacchi et Ricci, maladie de, 864
 Cacosmies, 1466
 Cadens, 338
 Caditar, 189
 Cadmium (sels et oxyde de), intoxication, 1295
 Caféine, **88**, 375, 398
 Calabar, œdème de, 833
 Calcanéum, fracture du, **1148**
 Calcémie, 1695, 1774
 Calcifédiol, 368
 Calciférol, 368
 Calcifications cornéo-conjonctivales, **1500**
 Calcinose
 salivaire, **1530**
 tumorale, **1120**
 Calciparine, 182
 Calcipotriol, 368
 Calcitétracémate, 138
 disodique, **88**
 Calcitonine, 338
 GNR, 338
 Calcitriol, 368
 Calcium, **89**
 édétate de sodium, 88, **138**
 Calciurie, 1695, 1782
 Calcul(s)
 cholestéroliques, 660
 pigmentaires, 660
 Caldine, 206
 Calicivirus, diagnostic virologique, 1576
 Calsyn, 338
 Calyptol Inhalant, 146
 Campath, 17
 Campbell-Thomson, signe de, 1149
Campylobacter, 1546
 infection à, **770**
 Canal
 artériel, 491
 lombaire étroit, syndrome du, **1130**
 Canale-Smith, syndrome de, 729
 Canalopathies, 481
 Cancer(s)
 de l'anus, **613**
 broncho-pulmonaires primitifs, **521**
 Cancer(s) (*suite*)
 de la cavité buccale, **1532**
 du cavum, 1474
 colique
 – HNPCC, 968
 – avec polyposse colique familiale, 968
 du col utérin, **1339**
 de l'endomètre, **1342**
 de l'hypopharynx, **1473**
 du larynx, **1473**
 médullaire de la thyroïde, **925**
 du nasopharynx, 1474
 de l'œsophage, **556**
 de l'ovaire, **1351**
 du pancréas, **665**
 primitif du foie, **645**
 de la prostate, **896**
 pulmonaire
 – bronchiolo-alvéolaire, 522
 – épidermoïde, 522
 – non à petites cellules, 522
 de la région ampullaire, **661**
 du rein
 – de l'adulte, **894**
 – de l'enfant, 895
 du rhinopharynx, **1474**
 secondaire(s)
 – du foie, **646**
 – du poumon, **524**
 du sein, 968, **1364**
 du sinus piriforme, 1473
 à stroma amyloïde, 925
 du testicule, **898**
 de la trompe, **1349**
 de la vésicule biliaire, **662**
 de(s) voie(s)
 – aéro-digestives supérieures, **1472**
 – biliaire principale, **661**
 de la vulve, **1336**
 Cancidas, 55, 91
 Candela, 240
 Candesartan, 39
 Candidose(s), **513**
 buccale, **1524**
 cutanées, **1085**
 diagnostic immunologique, 1626
 gastrique, 569
 œsophagienne, 559
 systémique, **838**
 Cannabis, toxicomanie par, **1250**
 Cannon, maladie de, 1519
 Canrénoate de potassium, 134
 Capdepon, dysplasie de, 1513

- Capécitabine, **89**, 386
 Capillaroscopie, **1641**
 Capsule endoscopique, 1669
 Capsulite rétractile, 1125
 Captodiamine, 71
 Captolane, 208
 Captopril, 208
 test au, 1698
 Carate, **801**
 Carbamates, 70
 anticholinestérasiques, intoxication par les, 1296
 intoxication par les, 1286
 Carbamazépine, **89**, 374, 388, 392, 394
 intoxication par la, 1271
 Carbamyl-phosphate synthétase, déficit en, 983
 Carbanilides, 65
 Carbimazole, 67, 393
 Carbocaïne, 383
 Carbutamide, 194
 Carcinome(s)
 baso-cellulaire, **1077**
 épidermoïde, 522, 1077
 in situ, **1076**
 pulmonaire à petites cellules, 523
 spino-cellulaire, **1077**
 verruqueux de grade I, 1520
 Carcinose péritonéale, **623**
 Cardiopathies congénitales, **489**, **1424**
 Cardiosolupsan, 6
 Cardiotocographie, 1735
 Cardioversion électrique, 97
 Carie dentaire, **1514**
 Carl-Smith, maladie de, 680
 Carmustine, 261
 Carnitine, 90
 déficit en, 994
 L-Carnitine, **90**
 Caroli, maladie de, 647
 Caroli-Schiff, maladie de, 662
 Carpe, luxation du, 1136
 Carrion, maladie de, 800
 Cartéol, 105
 Cartéolol, 105
 Cartrex, 58
 Carvédilol, 211, 387
 Caryolysine, 95
 Caryotype, **969**, **1765**
 foetal, 1769
 Casodex, 43
 Caspofungine, 55, **90**
- Castleman, maladie de, **719**
 Catapressan, 57, 102
 Cataracte, **1503**
 Catatonie, 1224
 Catécholamines urinaires, 1699, 1782
 Cathepsine
 C, déficit en, 997
 K, déficit en, 1118
 Cathétérisme cardiaque, **1636**
 Causalgie, **1211**
 Caverject, 302
 Cébésine, 298
 Cébutid, 58
 Céfacet, 92
 Céfacidal, 92
 Céfaclor, 91, 93
 Céfadrine, 92
 Céfadroxil, 91, 92
 Céfalexine, 91, 92, 385
 Céfalobject, 92
 Céfalotine, 91, 92, 385, 400
 Céfamandole, 92, 93
 Céfaperos, 93
 Céfapirine, 91, 92
 Céfatrizine, 91, 93
 Céfazoline, 91, 92
 Céfépime, 92, 93
 Céfirex, 92
 Céfixime, 92, 93
 Céfixox, 93
 Céfobis, 93
 Céfotaxime, 92, 93, 385, 400
 Céfotétan, 92, 93
 Céfotiam, 92, 93
 Céfoxitine, 92, 93, 385
 Céfpirone, 92, 93
 Cefpodoxime, 92, 93
 Céfradine, 91
 Cefrom, 93
 Cefsulodine, 92, 93, 400
 Ceftazidime, 92, 93, 385, 400
 Ceftizoxime, 92, 93
 Ceftriaxone, 92, 93, 385, 400
 Céfuoxime, 92, 93
 Célanche, 279
 Célebrex, 59
 Célecoxib, 59
 Célectol, 211
 Célestamine, 113
 Célestène, 113, 114, 398
 Célestoderm, 124
 relais, 124
 Céliprolol, 211
 Cellcept, 252, 376, 393

- Celltop, 145
 Cellules
 de Gaucher, 1605
 de Mott, 834
 de Niemann-Pick, 986, 1605
 NK, **1594**
 phagocytaires, **1595**
 souches
 – facteur de croissance, 155
 – hématopoïétiques, greffe de, **179**
 de Sternberg, 717, 1607
 tueuses naturelles, 1594
 Cellulite périmaxillaire, 1516
 Celluvisc, 105
 Célocurine, 115
 Cénurose, **815**
 Cépazine, 93
 Céphalées, **1164**
 Céphalhématome, **1442**
 Céphalosporines, **91**
 Céporoxine, 92
 Cérazette, 110
 Cérélac Nestlé, 127
 Cérézyme, 177
 Cernevit, 19
 Certican, 209, 383
 Certificat d'internement, 1219
 Certolizumab, 14
 Cérubidine, 41
 Céruloplasmine, 1774
 Cervagème, 302
 Cervarix, 354
 Cervicalgies, **1127**
 Cervicites, **1338**
 Césarienne, **1385**
 Cétirizine, 56
 17-Cétostéroïdes urinaires, 1699
 Cétuximab, **94**
 CFU-E, 1605
 CFU-GM, 1605
 CFU-Mega, 1605
 CGH-array, 1767
 Chagas, maladie de, 835
 Chaînes légères urinaires, **847**
 Chalcion, **1494**
 Chaleur, **1324**
 Champ visuel, **1741**
 Champignons, intoxications par les, **1319**
 Chancre
 mou, 1060, 1555
 syphilitique, 1089, 1555
 Chanvre indien, 1250
 Charbon, **762**
 activé, **94**
 Charcot, maladie de, 1193, 1194
 Charcot-Marie-Tooth, amyotrophie de, **1201**
 Charlin, syndrome de, 1166
 Chediak-Higashi
 anomalie de, 1603
 maladie de, 679, 686, 997
 Chéilite(s), 1525
 actinique, 1525
 angulaire, 1526
 exfoliatrice, 1525
 glandulaire, 1525
 de Miescher, 1526
 Cheimophobie, 1238
 Chéloïdes, 1070
 Chérubisme, **1536**
 Chester-Erdheim, maladie de, 1022
 Chiari, malformation de, 1193
 Chibrocadron, 104
 Chibro-Proscar, 213
 Chibroxine, 165
 Chimiokines, **1593**
 Chimionucléolyse, 261
 Chimiothérapie, complications buccales de la, **1527**
 Chirocaïne, 383
 Chirurgie colique, préparation à la, 234
Chlamydia, 1546
 infection à, **770**
 psittaci, infection à, 783
 trachomatis, infection à, 778, 1496
 Chloral, intoxication par le, 1271
 Chloralose, intoxication par le, 1296
 Chlorambucil, **94**
 Chloraminophène, 94
 Chloramphénicol, 396
 Chlorates, intoxication par les, 1296
 Chlordiazépoxide, 70
 Chlore, intoxication par le, 1296
 Chlorémie, 1775
 Chlorhexidine, 65, 79, **95**
 Chlormadinone, 299
 (acétate), 109
 Chlorméthine, **95**
 2 Chloro-désoxy adénosine, 100
 Chloroquine, 62, **95**, 380
 intoxication par la, **1280**
 proguanil, 63
 Chlorpromazine, **96**, 255, 256, 394
 Chlorure
 de méthylène, intoxication par le, 1297
 de sodium, **97**

- Choc
 anaphylactique, **1287**
 cardiogénique, 1327
 électrique externe, **97**
 états de, **1327**
 exotoxinique staphylococcique, **762**
 hypovolémique, 1327
 infectieux, **763**, 1327
 par levée d'un garrot, **1154**
 thiaminique, 1287
 Cholangiocarcinome, 645
 Cholangiographie transhépatique, **1664**
 Cholangio-IRM, 1664
 Cholangio-pancréatographie
 par résonance magnétique, **1664**
 rétrograde endoscopique, **1664**
 Cholangite
 chronique destructive suppurative, 644
 sclérosante primitive, **645**
 Cholécalficérol, 368
 Cholécystites aiguës, **658**
 Cholangioscopie bilio-pancréatique, **1665**
 Choléra, **801**
 endocrine, **586**
 Cholestase(s), 627
 intra-hépatiques familiales progressives, **651**
 récurrente
 – bénigne, **652**
 – gravidique, **652**
 tests de, 1659
 Cholestéatome, **1488**
 Cholestérol, 1775
 embolies de cristaux de, **1010**
 régime appauvri en, 453
 total, 1704
 Cholestérolase, **662**, **993**
 Cholestyramine, **98**, 389, 397
 Chondrocalcinose articulaire, **1119**
 Chondroïtine sulfate, **99**
 Chondrome, 1112
 Chondrosarcome, **1113**
 Chondrosulf, 99
 Chorée de Huntington, **1213**
 Choriocarcinome testiculaire, 898
 Choriorétinite toxoplasmique, 1492
 Chrome, intoxication par le, 1297
 Chrono-Indocid, 58
 Churg et Strauss, angéite de, **1010**
 Chvostek, signe de, 927
 Chylomicrons, 1703
 Cibacalcine, 338
 Cibacène, 208
 Cibenzoline, 44
 Ciclétanine, 134
 Ciclopirox, 55
 Ciclosporine, **99**, 376, 389
 Cidermex, 104
 Cidofovir, 68
 Ciflox, 165, 380
 Ciguatoxine, intoxication par la, 1317
 Cilastatine, 400
 Cilazapril, 208
 Cilest, 107
 Cimétidine, 213, 389
 Cimzia, 14
 Cinacalcet, **100**
 Cinéole, 146
 Cipralan, 44
 Ciprofibrate, 159
 Ciprofloxacine, 105, 165, 380, 385
 Cirrhose
 alcoolique, **639**
 biliaire primitive, **644**
 post-hépatitique, 640
 post-nécrotique, 640
 virale, **640**
 xanthomateuse, 644
 Cisapride, 397
 Cisatracurium, 115
 Cisplatine, 386
 Citalopram, 51, 379
 Citrate
 de Caféine, 88
 de clomifène, test au, 1731
Citrobacter, 1545
Citrovorum factor, 7
 Citrullinémie, 983
 Cladribine, **100**
 Claforan, 93, 400
 Clairance
 d'un aérosol marqué inhalé, 1646
 de la créatinine, **1679**
 Clamoxyl, 400
 Claramid, 241
 Clarithromycine, 241
 Clark, nævus de, 1071
 Clarkson, syndrome de, 1018
 Clarytine, 56
 Classe de différenciation, 1588
 Classification de Durban, 1097
 Clastoban, 82

- Claude Bernard-Horner, syndrome de, 1205
 Claustrophobie, 1238
 Claventin, 275
 Cléridium, 132
 Climara, 264
 Climaston, 266
 Climène, 266
 Clindamycine, 237, 385
 Clinutren, 433-436
 Clivarine, 184
 Clobazam, 70, 378
 Clobétasol, 124
 Clodronate, 82
 Clofazimine, 808
 Clomid, 101, 188
 Clomifène, **101**
 Clomipramine, 48, 379, 394
 Clonazépam, **101**, 374
 Clonidine, 57, **102**, 388, 397
 Clopidogrel, 43, **102**
 Clorazépate, 70, 378, 394
Clostridium, 1546
 botulinum, 341
 – infection à, 760
 – intoxication par le, 1317
 perfringens, intoxication par le, 1317
 tetani, infection à, 794
 Clotiazépam, 70
 Clottafact, 160
 Clou
 de Biskra, 827
 de Delhi, 827
 Cloxacilline, 274, 385
 Clozapine, 256, 378
 Coagulation
 anomalies de, **675**
 facteurs de, **152**
 intravasculaire, 738
 – disséminée, 738
 Coarctation, aortique, 490, **1426**
 Coarsucam, 28
 Coartem, 73
 Cobalt radio-actif, **103**
 Cobalthérapie, 308
 Cocaïne, 397
 intoxication par la, 1272
 toxicomanie par, **1249**
 Cocci aérobies
 anaérobies facultatifs à Gram positif, 1545
 stricts à Gram négatif, 1545
 Coccidioidomycose, **839**
 Coccygodynies, 616
 Cockroft et Gault, méthode de, 1679
 Codedril, 103
 Codéine, 40, **103**, 397
 Codénfan, 40, 103
 Codéthylène, 144
 Cœlioscopie, 1665
 diagnostique, **1723**
 Cœlosomie
 inférieure, 1445
 moyenne, 1445
 Cœur, activité électrique endocavitaire, **1632**
 Cofacteur
 de l'héparine, 66
 de ristocétine, 150
 Cogan, syndrome de, **1011**
 et néphronoptise, 866
 Coiffe des rotateurs
 rupture de la, 1125
 tendinite de la, 1125
 Col
 fémoral, fracture du, **1144**
 utérin
 – cancer du, **1339**
 – états pré-cancéreux, **1338**
 – sarcomes du, **1340**
 Colchicine, **103**, 388, 397
 intoxication par la, **1280**
 Colchimax, 103, 225
 Colécalciférol, 368
 Colestyramine, 98
 Colibacille, septicémie à, **791**
 Colimycine, 290
 Colique(s)
 hépatique, **656**
 néphrétique, **899**
 de plomb, 1314
 Colite(s)
 aiguë hémorragique post-antibiotique, **596**
 collagène, **598**
 indéterminées, 588
 inflammatoires, traitement médico-chirurgical, **590**
 ischémique, **621**
 kystique profonde, **593**
 lymphocytaire, **598**
 microscopiques, 598
 pseudo-membraneuse, **596**
 Collagène, peptides d'extension, **1709**
 Collunovar, 95
 Collyres ophtalmologiques, **104**
 Colofoam, 113

- Côlon
 cancer du, 603
 diverticule du, 601
 et mésocôlon, rupture du, 1152
 polypes du, 606, 608
Colony stimulating factors, 153
 Colopathie fonctionnelle, 599
 Colorations de Gram, 1543
 Coloscopie, 1668
 préparation à la, 234
 Colostrum, 1405
 Colposcopie, **1723**
 Colpotrophine, 265
 Colprone, 299
 Coltraml, 253
 Coma
 acidocétosique, 944
 barbituriques, 1270
 dépassé, 1162
 diagnostic d'un, **1160**
 hyperosmolaire, 945
 hypoglycémique, 945
 Combantrin, 305
 Comitialité, 1176
 Communication
 intra-auriculaire, 490
 intraventriculaire, 491
 Complément, **1594**
 déficit en fraction du, 686
 Complexe(s)
 prothrombinique, **106**
 solubles, 1612
 Compliance pulmonaire, 1651
 Complications buccales
 de la chimiothérapie, **1527**
 de la radiothérapie cervico-faciale, **1526**
 Compressions médullaires
 aiguës, **1187**
 lentes, **1187**
 Compulsions, 1239
 Comtan, 141
 Concentration(s)
 minimale inhibitrice, 1563
 moyenne en hémoglobine, 1602
 Condylome(s)
 acuminé(s), 613, 1335
 diagnostic virologique, 1584, 1585
 exophytiques, 1335
 Congés
 de maternité, 1375
 de paternité, 1375
 Conjonctivites, **1495**
 Conn, syndrome de, **932**
 Connectivites mixtes, **1005**
 Conseil génétique, **965**
 Constipation chronique, **545**
 Contactologie, **106**
 Contalax, 232
 Contraception, **107**
 après l'accouchement, **1407**
 macroprogestative, 110
 microprogestative, 110
 œstroprogestative, 107
 d'urgence, 111
 Contracné, 311
 Contramal, 40, 383
 Contrathion, 295
 Conversion hystérique, 1242
 Convulsions
 hyperpyrétiques, 1461
 néonatales, **1435**
 du nourrisson, **1461**
 Cooley, maladie de, 693
 Coombs direct, test de, **1619**
 Copaxone, 171
 Copegus, 312
 Coproculture, **1554**
 Coproporphyrine héréditaire, 1052
 Coproporphyrine(s)
 oxydase, déficit en, 1052
 urinaires, 1782
 Coqueluche, **764**
 éviction scolaire, 744
 prévention au cours de la grossesse, 1376
 vaccin, 353
 Cordarone, 27, 44, 225, 379
 Cordipatch, 350
 Corgard, 211
 Cori, maladie de, 981
 Coronarographie, **1636**
 Coronavirus, diagnostic virologique, 1576
 Coro-scanner, 1637
 Corps
 asbestosiques, 1657
 de Döhle, 1603
 étrangers déglutis, **561**
 de Heinz, 696, 1603
 de Jolly, 688, 1603
 de Mallory, 638
 utérin, sarcomes du, **1343**
 Cortancyl, 113, 398
 Corticoïdes, **113**
 Corticosurrénale, exploration de la, **1696, 1698**
 Corticotrophine, 185
 exploration de la, 1691

- Cortisol libre urinaire, 1697
 Cortisolémie, 1696
 Cortisone, 113, **114**, 398
 Cortivazol, 114
 Corvasal, 252
 Corynébactéries, 1545
 Coryza spasmodique saisonnier, 1467
 Cosmegen, 11
 Cotrimoxazole, 400
 Coumadine, 68, 69
 Coumariniques, intoxication par les, 1269
 Coup de chaleur, 1324
 Courbe(s)
 de croissance, 1796, 1798
 in utero, **1793**
 ménothermique, **1724**
 Court-circuit artérioveineux, 160
 Covatine, 71
 Coversyl, 208
 Cowden, maladie de, **1072**
 Coxa
 plana, 1095
 vara des adolescents, **1096**
 Coxarthrose, **1121**
Coxiella burnetii, 1546
 infection à, **771**, 805
 Coxiellose, 805
 Cocksackie, diagnostic virologique, 1584
 Cozaar, 39
 Crack, 1249
 Craniopharyngiome, **915**
 Craniosténose, **1215**
 Créatine kinase, 1641
 Créatinine
 clairance de la, **1679**
 sanguine, **1679**
 Créatininémie, 1775
 Créatininurie, 1782
Creeping disease, 820
 Crèmes, 342
 Créon, 148
 Crésols, intoxication par les, 1297
 CREST, syndrome de, 644
 Crestor, 321
 Crêtes de coq, 613
 Creutzfeldt-Jakob, maladie de, 1179
 Crevasses du sein, 1406
 Crigler-Najjar, maladie de, 650
 Crise(s)
 d'angoisse aiguë, 1236
 épileptiques, **1176**
 Cristaux de cholestérol, embolies de, **1010**
 Crixivan, 65, 382
 Crohn, maladie de, 588, **589**
 Croissance staturo-pondérale
 de 0 à 3 ans, **1796**
 de 0 à 20 ans, **1798**
 Cromabak, 104
 Cromoptic, 104
 Cromorhinol, 6
 Cronkhite-Canada, syndrome de, 608
 Croup, 765
 Crouzon, maladie de, **1535**
 Crucial Novartis Nutricia, 438
 Cruralgies, **1127**
 Cryo-ablation, 3
 Cryoglobulinémies, **728**
 mixtes, néphropathies des, **861**
 Cryoglobulines, **1595**
 Cryptococcose, **839**
 diagnostic immunologique, 1626
 pulmonaire, **512**
 Cryptorchidie, 907
 Cryptosporidiose, **813**
 CSF, 153
 CTLA-4, 3
 Cubison, 438
 Cuivre
 intoxication par le, 1297
 stérilet au, 112
 surcharge en, 643
 Cultures bactériennes, 1543
Cunninghamella, infection à, 838
 Cuprémie, 1775
 Curacné, 311
 Curare, **114**
 Curarisants de synthèse, **114**
 Curatelle, 1221
 Curie, 140
 Curiethérapie, 308
 Cushing
 maladie de, **911**,
 syndrome de, **931**
 Cutisan, 65
 Cyamémazine, 256, 378
 Cyanocobalamine, 367
 Cyanokit, 191
 Cyanose réticulée, 1030
 Cyanures, intoxication par les, 1297
 Cycladol, 59
 Cycle de l'urée, déficits du, **982**
 Cycléane, 107, 108
 Cyclines, **116**
 Cyclo-oxygénase, déficit en, 675

Cyclophosphamide, **117**, 386
 Cyclosérine, 68
Cyclospora, infection à, **826**
 Cymbalta, 51
 Cymévan, 170, 383
 Cynomel, 188
 Cynophobie, 1238
 Cyproheptadine, 56
 Cyprotérone (acétate), 109
 Cystathionine synthétase, déficit en, 975
 Cysticerose, **815**
 Cystinose, **973**
 Cystinurie, 865, **974**
 Cystites, **900**
 Cystocèle, 1337
 Cystoscopie, 1686
 Cystostéatonécrose du sein, 1363
 Cytarabine, 117
 Cytogénétique
 conventionnelle, **1765**
 moléculaire, **1766**
 Cytokératine 19, 1786
 Cytokines, 220, **1593**
 Cytologie cervicovaginale et endométriale, **1721**
 Cytolyse, tests de, 1659
 Cytomégalovirus
 diagnostic virologique, 1578
 infection, **771**
 – congénitale, 1441
 – materno-fœtale à, **1402**
 prévention au cours de la grossesse, 1376
 Cytométrie en flux, 1588
 Cytopathies mitochondriales, 966
 Cytosine-arabinoside, **117**
 Cystostéatonécrose du nouveau-né, 1058
 Cytotec, 250, 302, 303, 393

D

Dacarbazine, **118**
 Daclizumab, 176
 Dacogen, 120
 Dacryocystite, **1493**
 Dafalgan, 376
 Daivobet, 368
 Daivonex, 368
 Dakin, 65
 soluté de, **118**
 Daktarin, 54, 198, **248**, 398, 401
 Dalacine, 237

Daltéparine, 184
 Danatrol, 119, 396
 Danazol, **119**
 Dandy-Walker, syndrome de, 1736
 Dantrium, 119
 Dantrolène, **119**
 Daonil, 194
 Dapsone, **120**
 Darier
 maladie de, **1042**
 signe de, 1040
 Darling, maladie de, 840
 Darmbrand, maladie de, 585
 Dartres, 1034
 Darunavir, 381
 Dasatinib, 214
 DAT-scan, 1713
 Daunorubicine, 41
 DDT, 129
 De Quervain, thyroïdite de, **921**
 De Toni-Debré-Fanconi, syndrome de, 865
 Débékacyl, 26
 Débridat, 66, 398
 Decan, 19
 Décanoate
 de flupentixol, 259
 de fluphénazine, 259
 Décapeptyl, 178
 Décitabine, **120**
 Déclaration
 de grossesse, 1372
 des maladies
 – à caractère professionnel, **1540**
 – infectieuses, 743
 Décollement de rétine, **1505**
 Décompression, accidents de, 1324
 Décontracturants, 253
 Dectancyl, 113
 Dédrogyl, 368, 384
 Défanyl, 48
 Déférasirox, **121**, 389
 Défériprone, **121**
 Déféroxamine, 125
 Défibrillateur implantable, **121**
 Défibrotide, **122**
 Déficience sinusale, 482
 Déficit(s)
 en alpha-1-antitrypsine, 634
 en dihydrofolate réductase, 671
 immunitaire(s)
 – cellulaires, 687
 – combinés sévères, 688
 – humoral, 686

- Défilé costo-claviculaire, syndrome du, 1130
- Déformations des arcades dentaires, 1513
- Dégénérescence
 hépato-lenticulaire, 643
 maculaire liée à l'âge, **1506**
- Degos, papulose atrophiante maligne de, **1042**
- Dejerine-Sottas, maladie de, 1200
- Délical, 433-435
- Délidose, 264
- Délire
 alcoolique
 – aigu, 1256
 – subaigu, 1255
 paranoïaque, 1234
- Delirium tremens, 1256
- Délivrance artificielle, **1385**
- Delursan, 10
- Déméclocycline, **122**
- Démences, **1213**
 fronto-temporales, **1213**
- Déminéralisations osseuses diffuses, 1093
- Dengue, **802**
- Denileukin diftitox, **123**
- Denny-Brown, syndrome de, 1202
- Dénoral, 397
- Densitométrie osseuse, 1710
- Dent(s)
 de lait, 1513
 permanentes, 1513
 syndrome de, 863
 temporaires, 1513
- Dentine opalescente héréditaire, 1513
- Dentition, **1452**
 et denture, **1513**
 troubles de la, **1513**
- Déoxycoformycine, 275
- Dépakine, **10**, 374, 392, 394
- Dépakote, **10**, 359, 374, 392, 394
- Dépamide, 359, 392, 394
- Dépassement de terme, **1386**
- Dépistage
 prénatal, **1736**
 de la trisomie 21 fœtale, 1373
- Dépocyte, 117
- Dépo-Médrol, 114
- Dépo-Prodason, 299, 300
- Dépo-Provera, 111, 299
- Déprényl, 316
- Dépression, **1222**
- Dercum, maladie de, 960
- Dérivés
 inorganiques mercureux ou mercuriques, intoxication par les, 1313
 nitrés, **349**
 organiques du mercure, intoxication par les, 1313
- Dermaspraid, 124
- Dermatite
 atopique, 1044
 – du nourrisson, **1461**
 herpétiforme, **1050**
 linéaire rampante vermineuse, 820
- Dermatomyosite, **1003**
- Dermatophyties, **1084**
- Dermatose(s), **1025**
 bulleuses auto-immunes, **1046**
 érythémato-squameuses
 – généralisées, 1030
 – localisées, 1031
 à IgA linéaire, **1050**
 neutrophilique fébrile, 1058
 squameuses pures généralisées, 1030
- Dermazol, 198
- Dermestril, 264
- Dermite(s)
 des baigneurs, 1043
 des prés, 1051
 du siège du nourrisson, **1462**
- Dermoarthrite lipoïdique, 1104
- Dermocorticoïdes, **123**
- Dermoval, 124
- Déroxat, 51
- Désensibilisation spécifique, **125**
- Déséquilibres acido-basiques, **885**, **889**
- Désernil, 61
- Desféral, 125
- Desferrioxamine, **125**
- Desflurane, 36
- Déshydratation
 cellulaire, 881, 1330
 extracellulaire, **878**, 1330
 du nourrisson, **1458**
- Désinfection, 322
- Désintoxication, cure de, **1257**
- Desloratadine, 56
- Desmodontite, 1516
- Desmopressine, **126**
- Désogestrel, 107, 108
- Désomédine, 104, 298
- Désonide, 124
- Désoxycorticostérone, **127**

- Dessertenne, torsades de, 479
- Détensiel, 211
- Déticène, 118
- Détresse
 néonatale, **1415**
 respiratoire
 – idiopathique, 1420
 – du nouveau-né, **1416**
 – transitoire, 1421
- Développement psychomoteur
 de 0 à 3 ans, **1451**
- Dexafree, 104
- Dexambutol, **143**, 380, 516
- Dexambutol-INH, 143
- Dexaméthasone, 104, **113**, 368
 test à la, 1697
- Dexchlorphéniramine, 56
- Dexef, 92
- Dextran, **127**
- Dextrine-Maltose, 127
- Dextrines, **127**
- Dextrose, 177
- DHE, 61
- DHPG, 170
- Di George, syndrome de, 687
- Diabète(s)
 complications
 – dégénératives, **947**
 – infectieuses, **946**
 – métaboliques aiguës, **944**
 – neurologiques, **1196**
 – podologiques, 947
 – rénales, **948**
 diététique du, **438**
 gestationnel, **943**, **1400**
 insipide, **916**
 – néphrogénique héréditaire, 865
 mitochondrial, 942
 MODY, 942
 secondaires
 – endocriniens, 941
 – iatrogènes, 941
 – avec insulino-résistance, 942
 – pancréatiques, 941
 sucré, **941**
 de type
 – 1, traitement, **948**
 – 2, traitement, **950**
- Diabétique, surveillance d'un, **943**
- Diacérhéine, **128**
- Diafusor, 350
- Diagnostic(s)
 enzymatiques fœtaux, 1769
 pré-implantatoire, **1770**
- Diagnostic(s) (*suite*)
 prénatal, **1768**
 sérologiques, **1556**
 virologique, **1567**
- Dialyse péritonéale, **128**
- Diamicron, 194
- Diamond, syndrome de, 1041
- Diamox, **4**, 134
- Diane, 109
- Diaphragme
 contraceptif, 112
 rupture du, **1152**
- Diapneusie, 1532
- Diargal, 431
- Diarrhée(s)
 aiguës, **546**
 – infectieuses, 583
 – du nourrisson, **1454**
 chroniques, **547**
 graves idiopathiques prolongées, **1455**
 hydriques, **547**
 motrices, 549
 osmotiques, 548
 sécrétoires, 547
 des voyageurs, 584
 – préventions des, 799
- Diastabol, 194
- Diastème, 1514
- Diazépam, **70**, 374, 394
- Diazoxide, **128**, 388, 397
- Dibécacine, 26
- Dicetel, 66
- Dichloro-diphényl-trichloro-éthane, **129**
- Dichloro-méthane, intoxication par le, 1298
- Diclofed, 104
- Diclofénac, 58, 104
 + misoprostol, 58
- Dicodin, 40, 103
- Dicoumariniques, 68
- Didanosine, **64**, 381
- Didronel, 82
- Diergospray, 61, **131**
- Diététique. Voir aussi Régime
 du diabète, **438**
 de l'insuffisance rénale, **445**
 du nourrisson, **426**
 du sujet âgé dénutri, **451**
- Diéthylcarbamazine, **129**, 834
- Diéthylène glycol, intoxication par le, 1298
- Differine, 311
- Diffusion alvéolocapillaire, 1652

- Diflucortolone, 124
 Difluprednate, 124
 Digest Gallia HA, 431
 Digibind, 47
 Digidot, 47
 Digitaline, anticorps anti-, **47**
 Digitaliques, intoxications par les, **1281**
 Digitoxine, 387
 Digoxine, **130**, 375, 387, 397, 398
 Di-Hydan, **282**, 374, 398
 Dihydralazine, 388, 397
 Dihydrocodéine, 40
 Dihydroergotamine, 61, **130**
 Dihydroergotoxine, intoxication par le, 1272
 Dihydrotestostérone, 32
 Dilantin, 282, 398
 Dilatation
 artérielle endoluminale, 36
 des bronches, **524**
 – diffuse, 525
 – localisée, 524
 Diltiazem, **206**, 379
 Dimenhydrinate, **131**
 Dimercaprol, **131**
 Diméthyl-arséniolate de sodium
 intoxication par le, 1298
 Diméticone, 290
 Dinitrate d'isosorbide, 350
 Dinitro-phénols, intoxication par les, 1298
 Dinophysotoxines, intoxication par les, 1317
 Dinoprostone, 302
 Diphénhydramine, **132**
 Diphénylhydantoïne, 282
 Diphosphonates, 82, **132**
 Diphtérie, **764**
 éviction scolaire, 744
 vaccin, 353
Diphyllbothrium latum, 813
 Dipipéron, 257
 Dipivéphrine, 105
 Dipivoxil, 68
 Diplégie infantile centrale, 1216
 Diprivan, 301
 Diprolène, 124
 Diprosone, 124
 Diprostène, 114
 Dipyridamole, 43, **132**
 Direx, 239
 Dirithromycine, 241
 Dissectomie percutanée, **132**
 Discotrine, 350
 Disopyramide, 44, **133**, 379, 387
 Dispositif intra-utérin, 112
 Dissection aortique, **495**
 Distilbène, exposition *in utero*, **1407**
 Distomatose
 hépatique, **823**
 – diagnostic immunologique, 1625
 pulmonaire, **829**
 Disulfirame, **133**
 Disulone, 120
 Ditropan, 267
 Diurétiques, **134**
 accidents liés à l'utilisation des, **1281**
 Diverticule(s)
 duodéno-jéjunaux, **574**
 épiphrénique, 561
 de Meckel, **573**
 médio-thoraciques, 561
 de l'œsophage, **561**
 de Zenker, 561
 Diverticulose colique, **601**
 Divina, 266
 Dix-Hallpike, manœuvre de, 1477
 DMPS, 7
 DMSA, 7
 Dobutamine, **135**
 DOCA, 127
 Docétaxel, 330
 Dodécavit, 191, 367
 Dodge-Potter, syndrome de, 952
 Dogmatil, 255, 257, 328
 Döhle, corps de, 1603
 Dolasétron, 317
 Dolichosténomélie, 1015
 Doliprane, 376
 Dompéridone, 53, 397
 Doncef, 92
 Donépézil, **136**
 Donormyl, 193
 Donovanose, 1060
 Dopamine, **137**
 DoperGINE, 238
 Doppler
 ombilical, 1735
 pénien, **1687**
 transcrânien, 695
 utérin, **1734**
 Dornier, 239
 Dorsalgies, **1127**
 Dorsolamide, 105

- Dosage(s)
 hormonal, interprétation d'un, **1689**
 des médicaments, 374, 377
- Dostinex, 88
- Dosulépine, 48
- Douleur(s). *Voir aussi* Algie(s)
 ano-périnéales chroniques essentielles, **616**
 biliaire, 656
 des lésions muqueuses buccales, **1523**
- Down, syndrome de, 969
- Doxazosine, 210
- Doxépine, 48
- Doxorubicine, 41
- Doxy, 116
- Doxycycline, **116**, 380, 385
- Doxylamine, 193
- Dracunculose, **832**
- Dragonneau, 832
- Drainage pleural, **137**
- Driptane, 267
- Droleptan, 138, 256
- Dropéridol, **138**, 256
- Drosprénone, 109
- Drotécogine alfa, 303
- Dubin-Johnson, syndrome de, 651
- Dubreuilh
 mélanome de, 1079
 mélanose de, 1523
- Duchenne, myopathie de, **1207**
- Duchenne-Erb, syndrome de, 1210
- Ducrey, bacille de, 1060
- Duffy, système, 1619
- Duke, méthode de, 1610
- Dulcolax, 232
- Duloxétine, 51
- Dumping syndrome, 952
- Duodénum
 atrésie du, **1448**
 diverticules du, **574**
 rupture du, 1152
 ulcère du, 567
- Duphalac, 230, 233
- Duphaston, 299
- Dupuytren
 fracture de, 1147
 maladie de, **1126**
- Durban, classification de, 1097
- Durillon, 1082
- Durogésic, 41, 157
- Duspatalin, 66
- Dutastéride, 213
- Dydrogestérone, 299
- Dynabac, 241
- Dynastat, 59
- Dysautonomie(s), **1205**
 familiale, 1206
- Dyschromies dentaires, 1513
- Dysenterie
 amibienne, 824
 – éviction scolaire, 744
 bacillaire, 744
 – éviction scolaire, 744
- Dysfibrinogénémie
 acquise, 677
 constitutionnelle, 677
- Dysfonctionnements sexuels, **1361**
- Dysgueusies, 1534
- Dysharmonie dento-maxillaire, 1514
- Dyshidrose, 1045
- Dyskératose congénitale, 702
- Dyskinésie labio-linguo-masticatrice, **1534**
- Dyslipoprotéïnémies, 953
- Dysmature, 1413
- Dysménorrhée, **1352**
- Dysmyélopoïèses, 705
- Dysosmie, **1466**
- Dysostose crano-faciale de Crouzon, **1535**
- Dyspareunie, 1361
- Dyspepsie chronique, **544**
- Dysphagies
 chroniques, **542**
 œsophagiennes, 543
 oropharyngées, 542
- Dysplasie
 artério-hépatique, 651
 broncho-pulmonaire, **1423**
 de Capdepon, 1513
 fibreuse, **1116**
 kystique, diagnostic prénatal, 1736
 polyépiphysaire et spondyléoépiphysaire, **1117**
- Dyspnée de Kussmaul, 886
- Dysport, 341
- Dystocies, **1383**
- Dystrophie(s)
 des ceintures, **1208**
 conjonctives, **1015**
 endo-épithéliale, **1499**
 musculaires, **1207**
 myotonique de type 1, 1209
 thrombocytaire hémorragipare, 675

E

- Eau(x)
 de Javel, intoxication par l', 1299
 minérales, composition des, **425**
- Ébastine, 56
- Ebixa, 243
- Ébola, fièvre d', 803
- Échanges
 gazeux, 1652
 plasmatiques, **288**
- Echinococcus granulosus*, infection
 à, 815
- Échinocandines, 55
- Échinococcose
 alvéolaire ou multiloculaire, **817**
 hydatique, 815
- Échocardiographie
 doppler, **1632**
 – transthoracique standard,
 1633
 – des vaisseaux périphériques,
1638
 de stress, 1634
 transœsophagienne, 1634
- Écho-endoscopie, 1669
- Échographie, **1756**
 abdominale, 1667
 en cours de grossesse, **1733**
 oculaire, **1742**
 prostatique, 1684
 rénale, 1683
 en stomatologie, 1751
 testiculaire, 1684
 vésicale, 1684
- Échotomographie en gynécologie,
1725
- Éclampsie, **1397**
- Éconazole, 54, **198**
- Écoulements mamelonnaires, **1364**
- Ecstasy
 intoxication par l', 1272
 toxicomanie par, **1250**
- Ectasies canaliculaires précalicelles,
864
- Ectopie testiculaire, **907**
- Ectropion, **1494**
- Eczéma(s), **1043**
 constitutionnel, 1044
 de contact, 1043
 dysidrosique, 1045
 marginé de Hébra, 1084
- Eczématides, 1034
- EDAP, 239
- Edex, 302, 303
- EDTA, **138**
 calcico-sodique, 88
- Efavirenz, 64, 381
- Effederm, 311
- Effet shunt, 1654
- Effexor, 51
- Efficort, 124
- Effiprev, 107
- Éflornithine, **139**
- Efudix, 165
- Ehlers-Danlos, syndrome d', 1015
- Ehrlichia, 1546
- Ehrlichioses, **765**
- Elaprase, 197
- Élastorrhexie systématisée, 1016
- Élavil, 48
- Électrocardiogramme, **1627**
 d'effort, **1630**
 enregistrement continu, **1631**
- Électrochoc, 139
- Électroconvulsothérapie, **139**
- Électrocutions, **1326**
- Électrodiagnostic
 de détection, 1718
 de stimulation, 1718
- Électroencéphalogramme, **1715**
 diagnostic d'un coma, 1161
- Électromyographie, 1718
- Électrons, 140
- Électronthérapie, 308
- Électro-oculogramme, **1743**
- Électrophorèse
 de l'hémoglobine, 1608
 des lipoprotéines, 1706
 des protéines sériques, **1662**
- Électrorétinographie, **1743**
- Électrostimulation vésico-sphincté-
 rienne, 310
- Éléments radioactifs, **140**
- Élétriptan, 15
- Eligard, 178
- Elisor, 321
- Élixir parégorique, 398
- Ellaone, 111
- Elliptocytose héréditaire, 691
- Elsep, 251, 252
- Eludril, 79, 95
- Elvorine, 7
- Élytrocèle, 1337
- Embolie(s)
 de l'artère mésentérique supé-
 rieure, **619**
 artérielles, **501**
 cérébrale, 1173
 pulmonaire, **531**

- Embolisation, **140**
 Embrel, 14
 Embryofœtopathies, **1441**
 Emend, 72
 EMLA, 33
 Emphysème
 centro-lobulaire, **520**
 pan-lobulaire, 520
 Emplâtre Flector Tissugel IEP, 58
 Emtricitabine, 381
 Emtriva, 381
 Énalapril, 208, 388
 Énanthate, 32
 Énantone, 178
 Encéphalite(s), **1179**
 à arbovirus, diagnostic virologique, 1573
 diagnostic virologique, 1573
 japonaise, vaccin, 355
 post-infectieuses, diagnostic virologique, 1573
 à prion, 1179
 VIH, diagnostic virologique, 1573
 à virus
 – JC, CMV, EBV, VZV, HHV-6, diagnostic virologique, 1573
 – lents, **766**
 de Von Economo, 1182
 Encéphalocèle, diagnostic prénatal, 1736
 Encéphalopathie(s)
 anoxique, **1436**
 spongiformes, 1179
 de Wernicke, **1212**
Encephalytozoon intestinalis, infection à, 814
 Endobrachyoesophage, 554
 Endobuline, 201
 Endocardite(s)
 infectieuses, **487**
 de Libman-Sacks, 1001
 Endolipide, 21
 Endomètre
 biopsie de l', **1722**
 cancer de l', **1342**
 hyperplasie de l', **1340**
 Endométriose extra-utérine, **1345**
 Endoprothèse coronaire, 37
 Endoscopie(s)
 bronchique, **1655**
 digestives, **1668**
 interventionnelle, **141**
 vésicale, 1686
 Endoxan, 117
 Enfalac, 429
 Enfamil, 429-431
 Enfuvirtide, 381
 Engélures, 1081
 Engerix B, 354
 Engorgement mammaire, 1406
 Enlive Plus, 435
 Énolase neurone spécifique, 1786
 Enoxaparine, 184
 Enrich Plus (avec fibres), 434
 Ensure, 434
 Entacapone, **141**
 Entérite nécrosante, 585
Enterobacter, 1545
 septicémie à, 790
 Entérobactéries, 1545
 Entérocolite(s)
 actiniques, 598
 aiguës de l'adulte, **583**
 radiques, **598**
 ulcéro-nécrosante, **1449**
 Entérocolopathies médicamenteuses, **594**
 Entérocoque
 sensibilité aux antibiotiques, 1565
 septicémie à, **791**
Enterocytozoon bienersi, infection à, 814
 Entocort, 86, 113
 Entonox, 304, 1061
 Entorse(s), **1133**
 bénigne, 1133
 de la cheville, **1147**
 du genou, **1145**
 grave, 1133
 du rachis cervical, **1149**
 Entropion, **1494**
 Énurésie, **909**
 Enzyme(s)
 cardiaques, 1641
 de conversion de l'angiotensine, inhibiteur de l', **207**
 Enzymopathies érythrocytaires, 698
 Éosine, **142**
 Épaule
 douloureuse simple, 1125
 gelée, 1125
 luxation de l', **1137**
 présentation de l', **1381**
 pseudo-paralysée, 1125
 Épendymome, 1168
 Éphédrine, **142**, 397
 Épicondylalgie, 1126

- Épicondylite, **1126**
 Épidermolyse(s)
 bulleuse(s)
 – acquise, **1050**
 – héréditaires, 1051
 staphylococcique aiguë, **1053**
 Épidermoréactions, 1044
 Epiduo, 311
 Épidurite, 1187
 Épiglottite, 1471, 1551
 Épilepsie, 1176
 EPILOIA, 1215
 Épiphysoolyse, 1096
 Épiphyse vertébrale, 1095
 Épirubicine, 41
 Épisclérite, 1009
 Épisode maniaque, **1226**
 Épistaxis, **1465**
 Épithélioma
 basocellulaire, 1077
 spinocellulaire, 1077
 Epitox, 341, 377
 Epitopic, 124
 Epivir, 64, 230, 382
 Éplérénone, 134
 Époïétine, 143
 Époprosténol, 301
 Eprex, 143
 Éprosartan, 39
 Epstein-Barr
 infection à virus, **775**
 virus d', diagnostic virologique, 1577
 Eptifibatide, 38, 43, **142**
 Épulis, 1532
 Épuration extrarénale, 181
 Équanil, 71, 374
 Équilibre
 acido-basique, trouble de l', **885**
 phosphocalcique, 1695
 Eracine, 165
 Erbitux, 94
 Éreutrophobie, 1238
 Ergocalciférol, 368
 Ergot de seigle, 61
 intoxication par l', 1272
 Ergotamine, 61
 intoxication par l', 1272
 Erlotinib, 214
 Éruption vésiculo-pustuleuse, 1584
 Éry, 241
 Éryfluid, 241
 Érysipèle, **766**
Erysipelothrix insidiosa, 1545
 infection à, 787
 Erythema infectiosum, 780
 Érythème(s), **1028**
 chronique, migrant, 778
 généralisé, 1028
 localisé, 1029
 nouveaux, 1057
 polymorphe, **1053**
 – buccal, 1521
 prémycosiques, **1035**
 Érythrasma, **1034**
 Érythroblastes, facteurs de croissance des, 142
 Érythroblastopénies, 702
 Érythroblastose fœtale, 1398
 Érythrocyte, 241
 Érythrocytes, concentrés de, 171
 Érythrodermie
 desquamative, 1031
 ichtyosiforme congénitale, 1031
 Érythrogel, 241
 Érythrogram, 241
 Érythromélie, **502**, 1029
 Érythromélie, 1069
 Érythromycine, **241**, 385, 400
 Érythroplasie de Queyrat, **1060**, 1519
 Érythroproïétine, **142**, 154, **1617**
 Érythroscie faciale, 1080
Escherichia coli, 1545
 sensibilité aux antibiotiques, 1566
 septicémie à, 790
 Escitalopram, 51, 379
 Esidrex, 134
 Eskazole, 16
 Esmeron, 115
 Ésoprémazole, 209
 Espéral, 133
 Espundia du Brésil, 827
 Essence, intoxication par l', 1299
 Estazolam, 193
 Estérases, coloration des, 1605
 Estérasine, 207
 Estima, 299
 Estraderm TTS, 264
 Estréva, 264
 Estrofem, 264
 Étanercept, 14
 État(s)
 asthmatique, 526
 cutanés pré-cancéreux, **1075**
 de mal épileptique, **1178**
 pré-cancéreux
 – du col utérin, **1338**
 – du vagin, **1336**
 psychotiques, **1231**

Éthambutol, **143**, 380, 386
 Éther diéthylique, intoxication par l', 1299
 Éthinyl-œstradiol, 107
 Éthionamide, 68
 Éthosuximide, **144**, 374
 Éthyledithio-urame, 133
 Éthylène glycol, intoxication par l', 1299
 Éthylmorphine, **144**
 Étidronate, 82
 Étiofixine, 71
 Étodolac, 58
 Étomidate, **145**
 Étonogestrel, 109, 110
 Étopophos, 145
 Étoposide, **145**
 Étravirine, 381
 Etrombopag, 154
 Eucalyptine Le Brun, 146
 Eucalyptus, **146**
 Euglucan, 194
 Eulexine, 43
 Eumédica, 318
 Eupantol, 210
 Euphon, 103
 Euphylline, 375
 Eupressyl, 57
 Eurélix, 134
 Eurobiol, 148
 Euthyral, 188
 Evans, syndrome d', 700
 Évérolimus, 209, 383
 Éviction scolaire des maladies contagieuses, **744**
 Evista, 309
 Evra, 109
 Ewing, sarcome d', **1113**
 Exacyl, 10
 Examen(s)
 clinique en début de grossesse, **1374**
 cyto-bactériologique des urines, **1549**
 microscopique, 1543
 Exanthème subit, **767**
 diagnostic virologique, 1583, 1584
 Exelon, 315
 Exénatide, **146**
 Exjade, 121
 Exomuc, 5
 Exophtalmie, **1492**
 Exostose, 1112
 Expectorants, **146**

Expectorations, examen microbiologique, **1552**
 Exploration(s)
 cardiaques isotopiques, **1639**
 fonctionnelle, respiratoire, **1647**
 isotopiques digestives, **1676**
 neuroradiologiques, **1713**
 pulmonaires isotopiques, **1646**
 Exposition au distillène *in utero*, **1407**
 Exsanguino-transfusion, **146**
 Extencilline, 274
Extra-corporeal life support, 74
 Extractions
 dentaires, **147**
 instrumentales, **1384**
 Extrophie vésicale, **1445**, 1736
 Extubation accidentelle, 224
 Ézétimibe, **148**
 Ezetrol, 148

F

Fabrazyme, 13
 Fabry, maladie de, **986**
 Factane, 150
 Facteur(s)
 V Leiden, 1613
 VII, **149**
 VIII, **149**, 150
 IX, **151**
 XI, **152**
 XIII, **152**, 677
 antihérophilique
 – A, 149, 153
 – B, 151, 153
 de coagulation, **152**
 – déficit des, 676
 – inhibiteurs des, 676
 de croissance hématopoïétiques, **153**
 Fitzgerald, 152
 Flaujeac, 152
 Fletcher, 152
 Hageman, 153
 rhumatoïde, 1099
 de risque cardiovasculaire, **461**
 Rosenthal, 152, 153
 stabilisant de la fibrine, 152, 153
 Stuart, 153
 Williams, 152
 Faisceau de Kent, 477
 Fallot
 tétralogie de, 1426
 triade de, 1426

- Famciclovir, 68, **155**
 Fanconi, maladie de, **704**
 Fanconi-Bickel, syndrome de, 865
 FanolYTE, 432
 Fansidar, 63, 305, 325
 Farmorubicine, 41
 Farr, test de, 1002
 Fasciite avec hyperéosinophilie, 1005
Fasciola hepatica, parasitose à, 823
 Fasigyne, 340
 Fasturtec, 352
 Fausse couche
 précoce, 1388
 provoquée, 221, 222
 tardive, 1389
 Favirab, 202
 Favisme, 697
 Favus, 1084
 Fazol, 55, 198
 Fécalome, 615
 Fécondation in vitro, **155**
 Fegenor, 159
 Feiba, 168
 Felbamate, **156**, 377
 Feldène, 59
 Félodipine, 206
 Felty, syndrome de, 680
 Fémara, 205
 Femsept, 264
 Fénofibrate, 159, 389
 Fentanyl, 31, 41, **157**
 Fentes faciales ou cranio-faciales, **1536**
 Fenticonazole, 55, 198
 Fer, **157**
 carence en, 668
 intoxication, 1299
 sérique, **1615**, 1775
 surcharge en, 641
 Fero-Grad 500, 158
 Ferri- et ferrocyanures, intoxication par les, 1300
 Ferriprox, 121
 Ferritine sérique, **1616**
 Ferrochélatase, déficit en, 1052
 Ferrostrane, 158, 398
 Fexofénadine, 56
 Fibrates, **159**, 196
 Fibrillation
 auriculaire, **472**
 ventriculaire, **480**
 Fibrinogène, 153, **160**, 676, 1772
 Fibrinogénolyse, 738,
- Fibrinolyse, 739, **1611**. *Voir aussi*
 Thrombolyse
 Fibroadénome, 1361
 Fibro-angio-adénomatose biliaire, 647
 Fibrodysplasie ossifiante progressive, 1105
 Fibrogammin, 152
 Fibrome(s)
 chondromyxoïde des os, 1112
 naso-pharyngien, **1466**
 non ossifiant, 1112
 pendulum, 1070
 utérins, **1343**
 Fibromyalgie, 1126, 1241
 Fibrosclérose multifocale idiopathique, 1023
 Fibroscopes, 1655
 Fibrose(s)
 hépatique congénitale, 628, **647**
 interstitielle chronique, **534**
 kystique du pancréas, 995
 médullaire osseuse, 712
 rétropéritonéale, **863**
 systémiques idiopathiques, **1023**
 Fibrosite, 1126
 Fibuprofène, 104
 Fiessinger Leroy-Reiter, syndrome de, 1103
 Fièvre(s)
 des 3 jours, 804
 aiguë, conduite à tenir devant une, **745**
 bilieuse hémoglobininurique, **829**
 boutonneuse méditerranéenne et africaine, **812**
 d'Ébola, 803
 éruptives, **767**
 fluviale du Japon, 812
 hémorragique(s)
 – africaines, **803**
 – de Corée, 862
 – avec syndrome rénal, **862**
 jaune, **804**
 – vaccin, 355
 de Lassa, 803
 de Malte, 761
 de Marburg, 803
 méditerranéenne familiale, 1018
 ondulante méditerranéenne, 761
 à papataci, 804
 paratyphoïdes, **767**
 à phlébotomes, **804**

Fièvre(s) (*suite*)

pourprée des montagnes
rocheuses, **811**

prolongée, conduite à tenir
devant une, **746**

Q, 771, **805**

quarte, 828

du Queensland, 805

récurrente(s)

– cosmopolite à poux, **805**

– à tiques, **805**

tierce, 828

typhoïde(s), **767**

– éviction scolaire, 744

– et paratyphoïdes, sérologie
des, 1560

– vaccin, 355

Filaire de Médine, 832

Filariose(s)

diagnostic immunologique, 1625

à Loa Loa, **832**

lymphatiques, **833**

Filovirus, infection à, 803

Filtration-stérilisation, 322

Finastéride, 213

Fiouls, intoxication par les, 1300

Fipronil, intoxication par le, 1300

Fissure(s)

anale, **612**

de Looser-Milkman, 1108

Fistule(s)

de l'anus, **612**

artérioveineuse(s), **160, 501**

cervicales, **1535**

labyrinthique, **1480**

périlymphatique, **1480**

pré-auriculaire, **1490**

trachéo-œsophagiennes isolées,
1420

Fivasa, 245

Fivete, 155

Flagyl, **247, 400**

Flanid, 58

Flatulence, **543**

Flavoquine, **28, 62**

Flécaïne, 44, **160, 379**

Flécaïnide, 44, **160, 379**

Fleet phospho-soda, 234

Flétagex, 365

Flisint, 168

Flodil, 206

Flore

bactérienne cervicovaginale, 1721

jéjunale, **1674**

Floridine UHT, 433

Florinef, 164

Floxyfral, 51

Fluanxol, 256

LP, 259

Flubendazole, **161**

Flucon, 104

Fluconazole, 55, **161, 381, 386**

Flucytosine, 54, **162, 398, 400**

Fludara, 163

Fludarabine, **163**

Fludex, 134

Fludifiants bronchiques, 146

Fludrocortisone, 164

Fluimucil, 5

Fluindione, 69, 397

Flumach, 134

Flumazénil, **163**

Flunarizine, 61

Flunitrazépam, 193, 377

Fluocaril bifluoré 2 000, 164

Fluocytosine, 396

Fluodontyl, 164

Fluogel, 164

Fluorocrinex, 166

Fluorescéine, **164**

Fluorex, 166

Fluoro-5-cytosine, 386

Fluorométholone, 104

Fluoroprophylaxie dentaire, **164**

Fluoroquinolones, **164**

Fluoro-5-uracile, **165, 384, 386**

Fluorure(s)

intoxication par les, 1300

de sodium, **166**

Fluoxétine, **51, 379, 394**

Flupentixol, 256

Fluphénazine, 255, 256

Flurbiprofène, 58

Flurouracile, 384

Flutamide, 43

Flutter auriculaire, **474**

Fluvastatine, 321

Fluvermal, 161

Fluvoxamine, 51

Fœtus

courbe de poids, 1793

courbe de taille, 1794

périmètre crânien, 1795

Foie

abcès du, **649**

adénome du, **647**

angiome du, **648**

cancer

– primitif du, **645**

– secondaire du, **646**

- Foie (*suite*)
 cardiaque, **653**
 plaie du, 1151
 polykystique, **656**
- Folates, 1775
 déficit en, 670
 sériques et érythrocytaires, **1616**
- Folinate de calcium, 7
- Folinoral, 8
- Folliculite, 1054
- Fomépizole, **166**
- Fonction
 androgénique, exploration de la, **1698**
 antidiurétique post-hypophysaire, exploration de la, **1692**
 corticotrope, exploration de la, 1691
 glucocorticoïde, exploration de la, **1696**
 gonadotrope, exploration de la, 1691
 minéralocorticoïde, exploration de la, **1698**
 rénale, **845**
 thyroïdienne, exploration de la, 1690
- Fond d'œil, examen du, **1741**
- Fondaparinux, 387
- Fongamil, 55, 198
- Fongarex, 198
- Fongiléine, 198
- Fonx, 55, 198
- Forceps, 1384
- Forène, 36
- Forestier, maladie de, 1102
- Formaldéhyde, 166
 intoxication par la, 1300
- Formalités en cours de grossesse, **1372**
- Formestane, 205
- Formol, **166**
- Formule
 de Friedewald, 1705
 leucocytaire, 1603
- Forsteo, 186
- Fortimel, 433-436
- Fortovase, 382
- Fortum, 93, 400
- Fosamax, 82
- Fosavance, 82
- Foscarnet, 68, **167**, 283, 389
- Foscavir, **167**, 283
- Fosfocine, 167, 400
- Fosfomycine, **167**, 400
- Fosinopril, 208
- Postimon, 187
- Fotémustine, 261
- Foyers infectieux dentaires, **1517**
- Fozitec, 208
- Fractal, 321
- Fraction(s)
 VIII
 – coagulante, 149
 – Willebrand, 150
 coagulante(s)
 – activées, **168**
 – PPSB, 106
- Fracture(s), **1133**
 de la base du premier métacarpien, **1141**
 du bassin, **1143**
 de Bennett, 1141
 des boxeurs, 1141
 du calcanéum, **1148**
 de la clavicule, **1136**, **1443**
 du col du fémur, **1144**
 du cotyle, **1143**
 du crâne, **1153**
 de cuisse, **1145**
 délais de mobilisation des, **1134**
 dentaires, 1515
 des deux os de l'avant-bras, **1139**
 de Dupuytren, 1147
 de l'extrémité
 – inférieure du radius, **1140**
 – supérieure de l'humérus, **1138**
 de fatigue, **1131**
 de jambe, **1146**
 de Malgaigne, 1143
 malléolaires, **1147**
 du massif facial, **1537**
 maxillaires, **1537**
 des métacarpiens et des phalanges, **1141**
 de Monteggia, **1140**
 de l'odontoïde, 1149
 de l'olécrâne, **1139**
 ouverte, **1134**
 pluri-costale, 1152
 de Pouteau-Colles, 1140
 du rachis
 – cervical, **1149**
 – dorso-lombaire, **1150**
 du rocher, 1483
 de la rotule, **1145**
 du scaphoïde, **1140**
 uni- ou pauci-costale, 1152

Fractures-luxations de c3 à c7, 1149
 Fragilité des nerfs à la pression, 1201
 Fragmine, 184
Francisella tularensis, 1546
 infection à, 795
 Fraxiparine, 184
 Fraxodi, 184
 Frebini Énergie, 437
 Freiberg, maladie de, 1095
 Fresenius original, 437
 Fresubin, 434, 437
 Friedreich, maladie de, **1192**, 1193
 Frigidité, 1361
 Froid, **1324**
 Frovatriptan, 15
 Fructines Vichy, 232
 FSF, 152
 FSH, 187, 1702
 dosage de la, 1691
 FTA-Abs, 1558
 Fucidine, 8, 380
 Fulcine, 55
 Fumafer, 158
 Fumagilline, **168**
 Fumaryl-acétoacétate hydrolase, déficit en, 978
 Fungizone, **29**, 54, 79, 398, 400
 Furoncle, 1054
 Furosémide, 134, **168**, 387, 397
Fusobacterium, 1546
 septicémie à, **791**
 Fuso-spirilles, infection à, **772**
 Fuzeon, 381

G

Gabapentine, **169**, 377, 388
 Gabitril, 338
 Gadolinium, 1763
 Galactocèles, 1362
 Galactorrhée, 915, **937**
 Galactose-1-phosphate-uridyl-transférase, déficit en, 979
 Galactosémie, **979**
 Galantamine, **169**
 Gale, **1063**
 éviction scolaire, 744
 Gallia, 429-431
 Galliagène Progress, 431
 Galvanisme buccal, **1534**
 Gamma
 glutamyl-transférase, **1661**
 knife, **170**

Gammagard, 201
 Gammanorm, 201
 Gammatétanos, 202
 Gamstorp, maladie de, **1200**
 Ganciclovir, 68, **170**, 383, 389
 Ganglio-neuroblastome, 1170
 Gangrène gazeuse, **768**
 Gardasil, 354
 Gardénal, **280**, 374, 398
 Gardner, syndrome de, 1166
 Gardner-Diamond, syndrome de, 677
Gardnerella vaginalis, 1545
 Gastrine, 1701
 Gastrinémie, 1672
 Gastrinome, 585
 Gastrite(s)
 à *Candida albicans*, 569
 caustiques, **560**
 chronique
 – atrophique auto-immune, **563**
 – biliaire, **564**
 à cytomégalo-virus, 569
 emphysémateuse, 569
 granulomateuses, **565**
 à *Helicobacter pylori*, **562**
 hypertrophique, 565
 infectieuses, **569**
 lymphocytaire, **564**
 parasitaires, **569**
 phlegmoneuse, 569
 varioloforme, **564**
 Gastro-entérite(s)
 aiguës de l'adulte, **583**
 à rotavirus, vaccin, 355
 viraux, **1576**
 Gastro-entéropathies exsudatives, **552**
 Gastropul-gite, 270
 Gastroschisis, 1445
 Gaucher, maladie de, **984**
 Gaviscon, 18, 398
Gay Bowel syndrome, **618**
 Gaz
 moutarde, 1316
 du sang, 1653
 – anomalies des, **1654**
 G-CSF, 154
 Gélatines, **170**
 Gélinau, syndrome de, **1179**
 Gelofusine, 170
 Gelures, 1324
 Gemcitabine, **171**
 Géméprost, 302
 Gemfibrozil, 159

- Gemzar, 171
 Gène APC, mutation de, 607
 Génésérine 3, 318
 GenHevac B, 354
 Génodiagnostic parasitaire, **1626**
 Genotonorm, 187
 Genou
 arthrose du, 1122
 entorses du, **1145**
 infiltration du, 204
 Gentalline, **26**, 375
 Gentamicine, **26**, 105, 375, 385, 400
 Gerhardt, syndrome de, 1476
 Gérontoxon, 953, 956
 GES 45, 432
 Gestodène, 107, 108
 Gestoral, 299
 GH, 187
 Gianotti et Crosti, acrodermatite
 de, 1036
 Giardiose, **821**
 Gibert, pityriasis rosé de, 1031
 GIFT, 156
 Gilbert, maladie de, 650
 Gilchrist, maladie de, 841
 Gingivites, **1515**
 Gitelman, syndrome de, 883
 GLA protéine osseuse, 1709
 Glande(s)
 parotide, tumeurs de la, **1531**
 salivaires accessoires, biopsie
 des, **1752**
 Glanzmann, maladie de, 675
 Glasgow, échelle de, 1160
 Glatiramère (acétate de), **171**
 Glaucome, **1503**
 aigu à angle fermé, 1503
 chronique à angle ouvert, 1504
 Gliadel, 261
 Glibenclamide, 194, 388
 Glibénèse, 194
 Glibornuride, 194, 388
 Gliclazide, 194
 Glinides, 195
 Gliome(s), 1169
 du tronc cérébral, 1168
 Glipizide, **194**, 388
 Glitazones, 195
 Glivec, **214**, 384, 573
 Globules rouges, concentrés de,
 171
 Globulines antilymphocytaires, **175**
 Glomérulonéphrite(s)
 aiguë, **856**
 primitives, 857
 Glomérulopathies, 857
 Glossite(s), **1524**
 exfoliatrice
 – en aire, 1524
 – marginée, 1524
 de Hunter, 1525
 losangique médiane, 1525
 Glossodynies, **1534**
 GLP-1, 146
 Glucagen, 176
 Glucagon, **176**, 398
 like peptide-1, 146
 Glucagonome, **939**
 Glucantime, **62**, 827
 Glucidoral, 194
 Glucocérébrosidase, **177**
 déficit en, 984
 Glucophage, 194
 Glucor, 194
 Glucose, **177**
 6-phosphatase, déficit en, 981
 6-phosphate
 – déshydrogénase, déficit en,
 697
 – isomérase, déficit en, 698
 Glucuronyltransférase, déficit en,
 650
 Glufosinate, intoxication par le,
 1300
 Glutril, 194
 Glycémie, 1775
 Glycérine, **177**
 Glycérol, 177
 Glycogénose(s), **980**
 de type II, 987
 Glycosurie rénale primitive, 865
 Glyphosate, intoxication par le,
 1300
 Glypressine, 333
 GnRH, 178
 analogues de la, **177**
 test à la, 1730
 Goitre
 diagnostic échographique, 1736
 diffus euthyroïdien, 922
 exophtalmique, 917
 multinodulaire toxique, **919**
 simple, **922**
 Goltz, syndrome de, 998, 1069
 Gommès, 1058
 ulcérées, 1059
 Gonadolibérine, **178**
 Gonadoreline, **178**
 Gonadostimulines, 187
 Gonadotrophine(s), **187**, 1728
 chorionique, 1701

Gonal-f, 187
 Gonapeptyl, 178
 Gonarthrose, **1122**
 Gonococcie, 901
 Gonocoque, 1556
 sensibilité aux antibiotiques, 1566
 Goodpasture, syndrome de, **860**
 Gorham, maladie de, **1118**
 Goséréline, 178
 Gougerot, syndrome triple de, 1058
 Gougerot-Sjögren, syndrome de, **1006**
 Goutte, **963**
 GPIIb/IIIa, antagonistes anti-, **38**
 Graham, méthode de, 1621
 Graham-Little-Lassueur, syndrome de, 1037
 Grains
 de milium, 1069
 de Vals, 232
 Graisses fécales, dosage des, 1673
 Gramoxone, intoxication par le, 1301
 Granisétron, 317
 Granocyte, 154
 Granudoxy, 116
 Granulocytes, facteurs de croissance, 154
 Granulomatose
 à cellules de Langerhans, 1021
 pulmonaire, 1021
 septique infantile, 686
 de Wegener, **1009**
 Granulome(s), 1516
 éosinophile osseux, 1021
 interstitiels rénaux, 864
 pyogénique, 1070
 Graves, maladie de, 917
 Grawitz, tumeur de, 894
 Greffe(s). *Voir aussi* Transplantation
 de cellules souches hématopoïétiques, **179**
 histocompatibilité et, 1587
 d'organes, 345
 Grêle. *Voir aussi* Intestin grêle
 radique, 598
 rupture du, 1152
 Grenouillette, **1531**
 Griffes de chat, maladie des, 777
 Grippe, **769**
 diagnostic virologique, 1575
 éviction scolaire, 744
 Griscelli-Prunieras, syndrome de, 997

Griséfuline, 55
 Griséofulvine, 55
 Groenblad-Strandberg, syndrome de, 1016
 Grossesse
 déclaration de, 1372
 diabète en cours de, **1400**
 diagnostic, **1371**
 – biologique de la, **1733**
 échographie en cours de, **1733**
 examen(s)
 – clinique en début de, **1374**
 – radiologiques en cours de, **1735**
 extra-utérine, **1390**
 formalités en cours de, **1372**
 gémellaire, **1381**
 hygiène de la, **1375**
 interruption médicale de la, **221**
 et maladies inflammatoires intestinales chroniques, 593
 médicaments, **390**
 – à risque, **395**
 surveillance de la, 1372
 Groupe(s)
 érythrocytaires, 1617
 HACEK, 1545
 leucocytaires, 1619
 plaquettaires, 1619
 rhésus fœtal, **1739**
 sanguins, **1617**
 Guigoz, laits, 429, 431
 Guillain-Barré
 diagnostic virologique, 1573
 syndrome de, **1204**
 Gumprecht, ombres de, 715
 Gunther, maladie de, 1052
 Guthrie, test de, 977
 Gutron, 248
 Gydrelle, 265
 Gymiso, 302, 303
 Gynécomastie, **936**
 Gynergène caféiné, 61

H

Haemophilus influenzae, 1545
 antigènes solubles de, **1563**
 sensibilité aux antibiotiques, 1566
 Hakim, syndrome de, 1172
 Haldol, **181**, 255, 256, 258, 378, 394
 Decanoas, 259
 faible, 256
 Halfan, 62, 180

- Hallpike, manœuvre de, 1477
 Hallucinogènes, toxicomanie par, **1251**
 Halofantrine, 62, **180**
 Halogénés, anesthésiques, **35**
 Halo-nævus de Sutton, 1071
 Halopéridol, **181**, 255, 256, 259, 378, 394
 Hamartome(s), **1071**
 annexiels, **1075**
 épidermique, syndrome de l', 1075
 multiples, syndrome des, 1072
 organoïde, 1075
 sébacé de Jadassohn, 1075
 vasculaire, 1073
 verruqueux simple, 1075
 Hanche
 arthrite aiguë du nourrisson, **1440**
 arthrose de la, 1121
 infiltration de la, 204
 luxation de la, **1143**
 – congénitale, **1443**
 rhume de, 1095
 synovite transitoire de la, **1095**, 1121
 Hand-Schüller-Christian, syndrome de, 1021
 Hansen, maladie de, 806
 Haptoglobine, 1775
 Haptoglobulinémie, **1617**
 Harmonet, 108
 Harris et Ray, épreuve de charge de, 964
 Hartnup, maladie de, **975**
 Haschisch, 1250
 Hashimoto, thyroïdite de, **922**
 Havlane, 193
 Havrix, 355
 HBVax, 354
 hCG, 187
 HDL, 1703
 abaissement isolé des, **958**
 calcul de la fraction, 1705
 Heafusine, 25
 Heck, maladie de, 1532
 Heerfordt, syndrome de, 1020
 Heine-Medin, maladie de, 1203
Helicobacter pylori, 1545
 antigènes d', **1563**
 gastrite à, 562
 infection à, **772**
 et lymphome gastrique, 575
 et ulcère gastrique, 567
 Helixate, 150
 Heller, opération de, 558
 Helminthiases, répartition géographique des, **830**
 Helmintox, 305
 Hémangiome, 502
 géant, 674
 du nourrisson, **1073**
 Hématie(s)
 concentrés d', 171
 durée de vie des, 1614
 étude morphologique des, 1602
 Hématocrite, 1602
 Hématome
 extra-dural, **1176**
 intracérébral, 1174
 rétro-placentaire, **1397**
 sous-dural, **1176**
 Hématophobie, 1238
Hematopoietic growth factors, 153
 Hématorachis, 1163
 Hématurie macroscopique, **893**
 Hémiautrophie faciale progressive, **1535**
 Hémicrânes, 1164
 Hémiplégies, **1164**
 Hémispasme facial, **1534**
 Hemocult, 606
 Hémochromatose
 arthropathies de l', **1119**
 héréditaire, **641**
 Hémococoncentration, 879
 Hémoculture, **1547**
 Hémodialyse, **181**
 chronique, surveillance d'un patient en, **872**
 diététique, 449
 Hémoglobine(s)
 concentration corpusculaire moyenne en, 1602
 diagnostic
 – des anomalies de l', **1608**
 – prénatal, 1609
 dosage d', 1602
 électrophorèse de l', 1608
 étude fonctionnelle de l', 1609
 glyquée, 1700
 hyperaffines, 696
 « instables », 696
 Lepore, 692, 694
 teneur globulaire moyenne en, 1602
 Hémoglobinoopathies, **695**
 Hémoglobinoses, 696

- Hémoglobininurie paroxystique
 a frigore, 700
 nocturne, **701**
- Hémogramme, **1601**, 1773
- Hémoleven, 152
- Hémolyse, diagnostic d'une, 672
- Hémopathies, manifestations
 buccales de l', **1528**
- Hémopéritoine traumatique, **1151**
- Hémophilies, **736**
- Hémoptysie, **505**
- Hémorragie(s)
 anté- ou per-natale, 1427
 cérébrale, **1174**
 de la délivrance, **1385**
 digestive(s), 1676
 – aiguë(s), **539**
 – basse(s), **541**
 – haute(s), **539**
 génitale en cours de grossesse,
1387
 intrapulmonaire, **536**
 intraventriculaire du préma-
 turé, 1437
 méningée, **1174**
 post-natales, 1428
 sous-arachnoïdienne, 1174
 sous-conjonctivale, **1495**
- Hémorroïdes, **611**
- Hémostase
 anomalie de l', **672**, 673
 exploration de l', **1609**
- Hémothorax traumatique, 1153
- Henderson-Hasselbalch, équation
 d', 885
- Héparine(s), **182**, 387, 397
 de bas poids moléculaire, 183
 intoxication par l', 1269
- Héparinoïdes, **182**, 184
- Hépatite(s)
 A
 – éviction scolaire, 744
 – vaccin, 355
 – virus de l', 1581
 alcoolique, **638**
 auto-immune, 634
 B
 – vaccin, 354
 – virus de l', 1581
 C, virus de l', 1583
 chroniques, **634**
 E, virus de l', 1581
 fulminantes, **633**
 G, virus de l', 1583
- Hépatite(s) (*suite*)
 et grossesse, **1405**
 médicamenteuses, **635**
 toxiques, **638**
 virales
 – aiguës, **630**
 – diagnostic virologique, **1581**
- Hépatocarcinome, 645
- Hépatomégalie, **630**
- Herbicides, intoxication par les,
 1301
- Hérédo-dégénérescences spinocé-
 rébelleuses, **1192**
- Hermansky-Pudlak, syndrome d',
 997
- Hernie(s)
 diaphragmatique du nouveau-
 né, **1418**
 hiatales, **555**
- Héroïne, 397
- Herpangine, diagnostic virologique,
 1584
- Herpès
 circiné trichophytique, 1084
 de la cornée, **1497**
 gastrique, 570
 génital, 1059
 – et grossesse, **1401**
 infections dues aux virus, **775**
 néonatal, **1440**
simplex
 – diagnostic virologique, 1584
 – *hominis*, infection à, **772**
- Hers, maladie de, 981
- Hétérogreffes, 360
- Hétérophorie, **1510**
- Hexamidine, 65
- Hexaquine, 253
- Hexatrione, 114
- Hexokinase, déficit en, 698
- Hiberix, 353
- Hibidil, 95
- Hibiscrub, 95
- Hibisprint, 95
- Hibitane, 95
- Hicks, syndrome de, 1202
- Hidrocystome des paupières, 1070
- Hirschsprung, maladie de, **609**
- Hirsutisme, **938**
- Hirtz, incidence de, 1751
- Hirudine, 387
- Histamine, intoxication par, 1318
- Histidase, déficit en, 975
- Histidinémie, **975**

- Histiocytofibrome, 1070
 Histiocytose(s)
 langerhansiennes, **1021**
 non langerhansiennes, **1021**
 pulmonaire, 1021
 Histiolymphecytose médullaire et
 splénique, 716
 Histocompatibilité
 complexe majeur d', **1587**
 et maladies, 1588
 Histoplasmose
 africaine, **841**
 américaine, **840**
 diagnostic immunologique, 1626
 de l'estomac, 569
 à grandes spores, 841
 à petites spores, 840
 Hivid, 64
 hMG, 187
 HNPCC, 603, 968
 Hodgkin, lymphome de, **717**
 Holoxan, 117
 Holter, 1631
 tensionnel, 1635
 Homocystéine plasmatique, **1616**
 Homocystinurie, **975**
 Hormone(s)
 antidiurétique
 – dosage radio-immunologique,
 1693
 – hypersécrétion d', 1693
 – – inappropriée d', 916
 anti-müllérienne, 1702
 corticotrope, **185**
 de croissance, 187, 1689
 folliculostimulante, 187
 – hypophysaire, exploration de
 l', 1691
 gonadotropes, **187**
 lutéinisante, 187
 – hypophysaire, exploration de
 l', 1691
 parathyroïdienne, **186**
 somatotrope, **187**, 1689
 thyroïdiennes, **188**
 Horton, maladie de, **1012**
 Hospitalisation
 sur demande d'un tiers, 1217
 libre, 1217
 d'office, 1218
 psychiatrique, **1217**
 HTLV-1
 diagnostic virologique, **1580**
 infection par, 774, **1580**
 Hühner, test de, 1702, 1727
- Huile
 de cade, **189**
 de chair de poisson, **189**
 d'olive, **189**
 de paraffine, **189**
 de vaseline, 189
 Humalog, 217
 Mix, 217
Human T-cell lymphocytotropic virus
 diagnostic virologique, 1580
 infection par, 774, 1580
 Humex, 104
 Humira, 14
 Hunter, maladie de, 990, 992
 Huntington, chorée de, **1213**
 Hurler
 maladie de, 990, 992
 Scheie, maladie de, 990
 Hutchinson, syndrome de, 1170
 Hyalgan, 365
 Hyalite, 1502
 Hybridation
 génomique comparative, 1767
 in situ, 1766
 Hydrarthrose intermittente, **1102**
 Hydatidose(s), **815**
 diagnostic immunologique, 1625
 Hydracort, 124
 Hydramnios, **1394**
 Hydranova, 432
 Hydratation cellulaire, troubles de
 l', **879**
 Hydrazino-phthalazines, **190**
 Hydréa, 192
 Hydrocarbures liquides, intoxica-
 tion par les, 1301
 Hydrocéphalie
 diagnostic prénatal, 1736
 du jeune enfant, **1172**
 à pression normale de l'adulte,
 1172
 Hydrochlorothiazide, 134
 Hydroclonazone, 799
 Hydrocortancyl, 113, 114
 Hydrocortisone, 113, 124, **190**, 398
 hémisuccinate, 114
 Hydrogène
 arsénié, intoxication par l', 1301
 sulfuré, intoxication par l', 1301
 Hydronéphrose congénitale, **902**
 Hydrophobie, 1238
 Hydrops labyrinthique, 1478
 Hydroquinidine, 44, **190**, 379, 387
 Hydroxizine, 56
 Hydroxocobalamine, **191**

- Hydroxychloroquine, 62, **192**, 397
 5-Hydroxy-indole-acétate urinaire, 1782
 Hydroxylase, déficit surrénalien en 11/21, 933
 Hydroxyprolinurie, **1708**
 Hydroxyurée, **192**
 Hydroxyzine, 71
 Hygiène de la grossesse, **1375**
 Hygroma malformatif, 1736
Hymenolepis nana, téniasis à, **814**
 Hyménoptères, envenimation par, 1322
 Hyper IgD, syndrome, **1098**
 Hyperaldostérionisme primaire, 932
 Hyperamine, 11
 Hyperammoniémie congénitale, 983, 1434
 Hyperargininémie, 983
 Hyperbarie, **1324**
 Hyperbilirubinémies héréditaires, **650**
 Hypercalcémie(s), **889**
 Hypercholestérolémie pure, **956**
 Hyperchylomicronémies (type I), 958
 Hypercortisolisme non freinable, 931
 Hyperemesis gravidarum, 653
 Hyperéosinophilie, **681**
 Hypergammaglobulinémies monoclonales, 1590
 polyclonales, 1590
 Hyperglycémie(s)
 à jeun non diabétique, 942
 provoquée par voie orale, 1699
 Hyperglycinémie(s)
 avec acidocétose, 976
 sans acidocétose, **976**, 1434
 Hyperhes, 25
 Hyperhydratation, 880, 1330
 Hyperium, 57
 Hyperkaliémie, 883
 Hyperlactacidémies constitutionnelles, **984**
 Hyperlipidémies, 953
 Hyperlipoprotéïnémie(s), **953**, **955**
 des enfants, 955
 familiale, 956
 de l'infection VIH, 956
 mixte, **958**
 du sujet âgé, 956
 type
 – IIa, 956
 – III, 958
 – IV, 957
 Hyperlymphocytose, 679
 Hypermétropie, 1491
 Hypernatrémie, 881
 Hypernéphrome, 894
 Hyperosmies, 1466
 Hyperparathyroïdie
 primaire, **926**
 secondaire, **927**
 Hyperperméabilité capillaire idio-pathique, **1018**
 Hyperphosphatémie, **890**
 Hyperplasie
 adénomateuse sénile, 1069
 bilatérale des surrénales, 1358
 de l'endomètre, **1340**
 épithéliale focale, 1532
 nodulaire
 – focale, **648**
 – régénérative, 628, **648**
 surrénalienne congénitale, **933**
 Hypersensibilité immédiate, **1591**
 Hypersialorrhée, **1530**
 Hypersomnies, **1262**
 Hypersplénisme, **688**
 Hypertension
 artérielle, **873**
 pulmonaire
 – persistante, **1423**
 – primitive, **537**
 intracrânienne, **1171**
 portale, 540, 628
 – essentielle, 648
 Hyperthermie maligne, 36
 Hyperthyroïdie, **917**
 sous amiodarone, **919**
 Hypertriglycémie(s), **957**, **958**
 Hypertrophie(s)
 gingivales, **1526**
 néonatale, **1415**
 Hypertyrosinémies héréditaires, **978**
 Hyperuricémie congénitale, 982
 Hyper-VLDLémie, 957
 Hypnomidate, 145
 Hypnotiques, **192**
 Hypnovel, 248, 374
 Hypo-bétalipoprotéïnémie familiale, **988**
 Hypocalcémie
 par carence en vitamine D, 1107, 1108
 de l'hypoparathyroïdie, 928
 de l'insuffisance rénale chronique, 845, 871
 par intoxication citratée, 345, 1291
 néonatale, **1433**

- Hypochlorite(s)
 intoxication par les, 1301
 de sodium, 65
- Hypochrome, 667
- Hypochromie, 1602
- Hypocondrie, **1241**
- Hypofibrinogénémie, constitutionnelle, 677
- Hypogammaglobulinémie commune variable, 686
- Hypoglycémiant
 intoxication par les, 1273
 de synthèse, **194**
- Hypoglycémie(s), **952**
 chez le diabétique, 946
 néonatale, **1432**
- Hypogonadisme, **937**
 hypogonadotrophique, 1355
- Hypokaliémie, 882
- Hypolipidémiant, **196**
- Hypomaniaque, épisode, 1227
- Hyponatrémie, 880
- Hypoparathyroïdie, **928**
- Hypophosphatémie, **891**
- Hypophyse
 adénome(s) de l', 911
 exploration de l', 1689
 nécrose de l', 914
- Hypoplasie
 dermique en aires, **998**
 de la voie gauche, **1425**
- Hyposmies, 1466
- Hyposulfène, 336
- Hyposulfite de sodium, 336
- Hypotension
 intracrânienne, **1171**
 orthostatique idiopathique, 1205
- Hypothermie, 1324
 néonatale, 1412
- Hypothyroïde
 de l'adulte, **920**
 sous amiodarone, **920**
 congénitale, **921**
- Hypotrophie
 fœtale, **1398**
 néonatale, **1413**
- Hypo-uricémiant, **196**
- Hypoventilation alvéolaire globale, 1654
- Hypoxanthine guanine-phosphoribosyl-transférase, déficit enzymatique en, 982
- Hystérie, 1242, 1244
- Hystéroccèle, 1337
- Hystérosalpingographie, **1725**
- Hystérocopie diagnostique, **1726**
- I**
- Ibandronate, 83
- Ibuprofène, **58**, 388
 intoxication par l', 1280
- Icaz, 206
- Ichthyol, **197**
- Ichtyocrème, 197
- Ichtyose, 1030
 congénitale, 1201
- Ictère(s)
 diagnostic d'un, **629**
 de la grossesse, **630**, **652**, **653**
 hémolytiques, 672
 au lait de mère, 1431
 du nouveau-né, 1413, 1428, **1431**
 nucléaire, **1432**
- Idarubicine, 41
- Idursulfase, **197**
- IgA, déficit en, 687
- Ikaran LP, 61, 130
- Ikorél, 350
- IL-2, *T cell growth factor*, 220
- Iléus méconial, **1448**
- Ilomédine, 197
- Iloprost, **197**
- Imagerie
 dentaire et maxillaire, **1751**
 digestive, **1667**
 par résonance magnétique, **1711**, **1759**
 – abdominale, 1668
 – du cœur, **1638**
 – crânienne et rachidienne, 1713
 – fœtale, 1736
 – en gynécologie, **1727**
 – en neurologie, **1714**
 – en ophtalmologie, **1743**
 – en stomatologie, 1751
 – thoracique, **1646**
 – en uro-néphrologie, **1685**
- Imatinib, 214, 384
- Imerslund-Najman-Grasbeck, syndrome d', 670
- Imidaclopride, intoxication par l', 1301
- Imidapril, 208
- Imidazolés, 54, **198**
 locaux, 198
 systémiques, 199

- Imigrane, 15
 Imiject, 15
 Impipénem, 400
 Impipénème, **199**
 Impipramine, **48**, 379
 Impipraminiques, 47
 Imiquimod, **200**
 Immucyst, 79
 Immunité
 cellulaire T, exploration de l', 1592
 humorale, exploration de l', **1588**
 Immunoélectrophorèse, 1591
 Immunoenzymatique, 1777
 Immunofixation, 1591
 Immunoglobulines, **200**, 399, 1590
 déficit en, 686
 exploration des, 1590
 maladie par dépôts d', **727**
 monoclonales, 1786
 – non myélomateuses, 726
 – de signification indéterminée, **726**
 polyvalentes, 200
 spécifiques, 202
 thyroïdestimulantes, 1695
 Immunologie parasitaire, **1623**
 Immunophénotypage, **1588**
 Immunoscintigraphie, 1646
 Immunosuppresseurs, **203**
 Imodium, 240
 Imogam, 202
 Imovane, **193**, 377
 Imovax Polyo, 353
 Impact Nestlé Nutrition, 438
 Impaction fécale, 615
 Impédancemétrie, **1747**
 Imperforation anale, **1447**
 Impétigo, **1057**
 évacuation scolaire, 744
 Implanon, 110
 Importal, 230
 Impubérisme, **935**, 1355
 Impuissance sexuelle, **907**
 Imukin, 220
 Imurel, 78
 Incidentalome(s), 931, 934
 Incompatibilité
 sanguine fœto-maternelle, **1398**
 transfusionnelle érythrocytaire, 174
 Incontinence
 anale, **615**
 par impériosités, **909**
 Incontinence (*suite*)
 urinaire
 – d'effort de la femme, **908**
 – totale orthostatique, **909**
 Incontinentia pigmenti, 1066
 Indanédione, intoxication par l', 1269
 Indapamide, 134
 Indice de masse corporelle, 960
 Indinavir, 65, 382
 Indocid, **58**, 383, 399
 Indocollyre, 104
 Indométacine, 58, 104, 383
 Indoramine, 61
 Induction enzymatique, **637**
 Inegy, 148
 Inexium, 209
 Infanrixtetra, 353
 Infarctus
 cérébraux artériels, **1173**
 du mésentère, 617, 619
 du myocarde, **464**
 osseux, 695
 pulmonaires, 531
 Infatrini, 433
 nutricia, 437
 Infection(s)
 annexielle, **1346**
 bactérienne néonatale, **1438**
 à *coxiella burnetti*, sérologie de l', **1557**
 à déclaration obligatoire, **743**
 dentaires, **1516**
 émergentes ou réémergentes, **748**
 génitales à *Chlamydia Trachomatis*, sérologie des, **1557**
 à *Haemophilus influenzae* de type B, vaccin, 353
 invasives à pneumocoques, vaccin, 355
 materno-fœtale(s), **1585**
 – à cytomégalovirus, **1402**
 – à streptocoque B, **1403**
 par morsures, **749**
 à *Mycobacterium tuberculosis*, 513
 nosocomiales, **748**
 opportunistes, **749**
 à parapoxvirus ovin, virus ORF, 1584
 puerpérale, **1401**
 pulmonaire à *mycobacterium*
 – *avium intracellulaire*, 517
 – *kansasii*, 517
 – *xenopei*, 517

Infection(s) (*suite*)

- tuberculeuse, **513**
- urinaire chez l'enfant, **1459**
- par le VIH, hyperlipoprotéïnémies, 956
- par le VIH, manifestations buccales de l', **1527**
- virales
 - des cellules sanguines, **1577**
 - respiratoires, diagnostic virologique, **1574**
- vulvo-vaginales, **1331**
- Infiltrations intra-articulaires, péri-articulaires et épidurales, **203**
- Infirmes moteurs cérébraux, **1215**
- Infliximab, 14
- INH, 226
- Inhalation de liquide amniotique méconial, **1421**
- Inhibine B, 1702
- Inhibiteur(s)
 - de la 5-alpha-réductase, **213**
 - de l'aromatase, **205**
 - de la c1-estérase, **207**
 - déficit en, 999
 - calciques, **205**
 - intoxication par les, 1273
 - Cox2, **59**, 388
 - de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, **207**, 1273
 - de la monoamine oxydase, 49
 - intoxication par les, 1273
 - de mTOR, **209**
 - de la pompe à proton, **209**
 - des récepteurs
 - alpha-adrénergiques, **210**
 - bêta-adrénergiques, **211**
 - H₂ de l'histamine, **213**
 - de tyrosine kinase, **213**
- Inipomp, 210
- Injections
 - intracardiaques, **215**
 - intradermiques, **215**
- Innohep, 184
- Inoculation à l'animal de laboratoire, 1544
- Inolaxine, 233
- Inotyol, 197
- INR, 1611
- Insecticides
 - organo-chlorés, intoxication par les, 1302
 - organo-phosphorés, intoxication par les, 1302
- Insémination artificielle, **216**

Insomnies, **1261**

Inspra, 134, 320, 321

Insuffisance

- androgénique, 937
 - aortique, **484**
 - artérielle mésentérique chronique, **621**
 - cardiaque, **467**
 - à débit élevé, **470**
 - diastolique, **469**
 - néonatale, **1424**
 - hépatocellulaire, 627
 - tests d', 1659
 - hypophysaire, **914**
 - mitrale, **486**
 - ovarienne
 - prématurée, **1360**
 - primaire, 1355
 - pancréatique externe, 679
 - rénale
 - aiguë, **850**
 - chronique, **870**
 - diététique de l', **445**
 - fonctionnelle, 850
 - par obstruction vasculaire, 850
 - obstructive, 850
 - parenchymateuse, 850
 - utilisation des médicaments, **384**
 - respiratoire aiguë, **529**
 - staturale, **938**
 - surrénale
 - aiguë, **930**
 - post-corticothérapie, **930**
 - surrénalienne lente primaire, 929
 - thyroïdienne, 920
 - tricuspïdienne, 487
 - veineuse chronique, **503**
- Insulatard, 217
- Insuline, **216**, 1701
 - intoxication par l', 1273
- Insulinémie, 1700
- Insulinopathies, 942
- Insuman, 217
- Integrilin, 38, **142**
- Intelence, 381
- Interféron(s), **218**
- Interleukine(s), **220**
- Interruption
 - médicale de la grossesse, **221**
 - volontaire de grossesse, **222**
- Intertrigo, 1084
- Intervalle QT, 1630
- Intervention de Rashkind, 1425

Intestin grêle

- adénocarcinome de l', **575**
- atrésie de l', **1448**
- diverticules de l', 574
- exploration
 - de l'absorption de l', 1672
 - bactériologie de l', 1674
 - endoscopique de l', 1668
 - radiologique l', 1667
 - par vidéocapsule, 1669
- hémorragie de l', 539
- lésions radiques de l', 598
- lymphomes de l', 575, 720
- malabsorption de l', **551**, 577
- maladie immunoproliférative de l', **577**
- polypes de l', 608
- pseudo-obstruction de l', **574**
- pullulation microbienne de l', 580
- rupture de l', 1152
- transplantation de l', **346**
- tuberculose de l', 581
- tumeurs carinoïdes de l', **587**
- volvulus de l', **1448**

Intérix, 339

Intolérance

- aux disaccharides, **1456**
- au glucose, 942
- héréditaire au fructose, **980**
- au lactose, 1457
- au saccharose et à l'isomaltose, 1457
- aux protéines du lait de vache, **1457**

Intoxication(s)

- alimentaires, **1317**
- médicamenteuses, **1269**
- premières mesures, **1267**
- par produits industriels, agricoles ou ménagers, **1289**

Intradermoréaction(s)

- par allergènes, 125
- à la coccidioïdine, 840
- exploration de l'immunité par, 1592
- à l'histoplasmine, 840
- à la lépromine, 806
- à la mélitine, 1562
- à la tuberculine, 513

Intralipide, 21

IntronA, 218

Intubation trachéale, **223**

Invirase, 65, 90, 382

Iode, **225**, 1762

- intoxication par l', 1273
- radio-actif, **226**

Iodémie, 1776

Iodure

- de potassium, 225
- de sodium, 225

Ionogramme plasmatique, **1781**

- et urinaire, **877**

Iopidine, 105

Iproniazide, 49

IPSID, 577

Irbesartan, 39

Iridocyclites, 1500

Iritis, 1500

IRM, 1685. Voir Imagerie par résonance magnétique

Irradiations, **1325**Ischémie aiguë entéro-mésentérique non occlusive, **619**

Isentress, 382

Isépaline, 26

Isépamycine, 26

Isimig, 15

Iso source, 437

Isoconazole, 55, 198

Isocyanates, intoxication par les, 1303

Isoflurane, 36

Isoniazide, **226**, 376, 386

- intoxication par l', 1274

Isoprénaline, **226**, 482

Isopropylnoradrénaline, 226

Isoptine, 206

Isopto-pilocarpine, 105

Isosorbide

- dinitrate d', 350
- mononitrate d', 350

Isosource, 437

Isospora, infection à, **826**

Isotamine, 226

Isotopes radioactifs, 140

Isotrétinoïne, **311**, 392

Isradipine, 206

Isuprel, 226

Itraconazole, 55, **227**, 381Ivabradine, **227**

Ivadal, 193

Ivegam-CMV, 202

Ivehebex, 202

Ivelip, 21

Ivermectine, **228**

Ivresse, 1254

Ivy, méthode de, 1610

Ixel, 51

J

Jac'Son, 319
 Jaccoud, main de, 1101
 Jadassohn, hamartome de, 1075
 Jaffé Lichtenstein, maladie de, 1116
 Jambe
 fracture de, 1146
 ulcère de, 1060
 Januvia, 194
 Japon, fièvre fluviale du, 812
 Jarwick, prothèse de, 75
 Jasmine, 109
 Jasminelle, 109
 Javel
 eau de, 118
 intoxication par, 1296, **1299**
 JE-VAX, 355
 Job-Buckley, syndrome de, 686
 Jolly
 corps de, 688, 1603
 réaction de fatigue de, 1718
 Josacine, 241
 Josamycine, 241
 Joubert, syndrome de, 866
 Jumeaux, 1381
 Justor, 208

K

Kahler, maladie de, **725**
 Kahn, syndrome de, 942
 Kala-azar, 826
 Kaletra, 382
 Kaliémie, 1778
 modifications de la, **882**
 Kallmann-De Morsier, syndrome de,
 937, 1355, 1367
 Kaneuron, 281, 399
 Kapanol, 41
 Kaposi
 maladie de, 1528
 sarcome de, 756
 Kaposi-Juliusberg, pustulose vario-
 liforme, 1042, 1044, 1055
 Kardegic, 6
 Karnovsky, indice de, 1790
 Kartagener, syndrome de, 525
 Kasabach-Merrit, syndrome de, 502,
 1074
 Kaskadil, 106
 Kato, méthode de, 1621
 Kawasaki, maladie de, **1013**
 Kayexalate, 271, 290
 Kayser-Fleischer, anneau de, 643

Kéal, 325
 Kearns, syndrome de, 967
 Kéfandol, 93
 Keflin, 400
 Keforal, 92
 Kell, système, 1619
 Kelly-Paterson, syndrome de, 1528
 Kélocyanor, 138
 Kelzef, 92
 Kenacort retard, 114
 Kent, faisceau de, 477
 Kenzen, 39
 Keppra, 236
 Kératite(s), **1496**
 en bandelette, **1500**
 interstitielles, 1498
 par lagophthalmie, **1498**
 neuroparalytique, **1498**
 parenchymateuses, **1498**
 ponctuée superficielle endémi-
 que, **1497**
 Kératoacanthome, 1071
 Kératocône, **1500**
 Kératoconjonctivite sèche, **1499**
 Kératodermies palmo-plantaires,
 1082
 Kératomalacie, **1500**
 Kératose
 actinique, **1041**
 pré-épithéliomateuse, 1041
 séborrhéique, 1069
 sénile, 1041
 solaire, 1041
 Kerions de Celse, 1084
 Kerlone, 211
 Kérosène, intoxication par le, 1303
 Kessar Gé, 330
 Kestin, 56
 Kétamine, **228**
 intoxication par la, **1282**
 Kétoconazole, 55, 198, **229**, 386
 Kétoderm, 55, 198, 229
 Kétolium, 198
 Kétoprofène, 58, 383
 Kétrel, 311
 Kétum, 58
 Kidd, système, 1619
 Kidrolase, 74
 Kienböck, maladie de, 1115
 Kineret, 31
 Kininogène de haut poids molé-
 culaire, 152
 Kiovig, 201
 Klatskin, tumeur de, 661
 Klebsiella, 1545
 septicémie à, 790

Kleihauer, test de, 1427
 Kline, réaction de, 1558
 Klinefelter, syndrome de, **971**
 Kliogest, 266
 Kocher, manœuvre de, 1137
 Kogenate, 150
 Köhler-Mouchet, maladie de, 1095
 Koplik, signe de, 787
 Korec, 208
 Korsakoff, syndrome de, **1212**
 Kostman, syndrome de, 679
 Kredex, 211, 212
 Krukenberg, syndrome de, 1351
 Kugelberg Welanders, maladie de, 1195
 Kuru, 766
 Kussmaul
 dyspnée de, 886
 et Maier, maladie de, 1008
 Kwashiorkor, 849
 Kyste(s)
 amygdales du cou, 1535
 anévrismal des os, 1112
 biliaire, 649
 du cholédoque, diagnostic échographique, 1736
 hépatique simple, **649**
 hydatique, 815
 – du foie, **649, 816**
 – du poumon, **816**
 intra-cérébraux, diagnostic prénatal, 1736
 des maxillaires, 1532
 mucoïde, 1531
 de l'ovaire, **1349**, 1350
 – diagnostic prénatal, 1736
 pilaire, 1069
 pulmonaires, diagnostic prénatal, 1736
 du rein, 895
 sébacé, 1069
 du sein, 1362
 solitaire des os, 1112
 du vagin, 1336
 vocaux, 1475
 Kytril, 317

L

La Peyronie, maladie de, **906**
 Labétalol, **211**, 379
 Laccoderme, 189
 Lacidipine, 206
 Lacosamide, **229**

Lacrigel, 105
 Lacrymogènes, 1316
 Lacryvisc, 105
 Lactates, 1776
 Lactéol, 297
 Lactico-déshydrogénase, 1776
 Lactoflavine, 366
 Lactulose, **230**, 233
 Ladrerie, 815
 Lait(s)
 composition du, 415
 pour nourrissons, **428**
 – bien portants, 429
 – « dyspeptiques », 430
 Lamblia, 821
 Lamictal, **231**, 377, 392
 Lamisil, 55, **332**
 Lamivudine, 64, 68, **230**, 382
 Lamotrigine, **231**, 377
 intoxication par le, 1274
 Lamprène, 808
 Landouzy-Dejerine, maladie de, 1208
 Langoran, 350
 Langue
 cancer de la, 1532
 géographique, 1524
 scrotales, 1525
 Lanoléine, 231
 Lanoline, **231**
 Lansoprazole, 209
 Lantus, 217
 Lanvis, 335
 Lanzor, 209
 Laparoschisis, **1445**
 diagnostic prénatal, 1736
 Laparoscopie, **1665**
 Lapatinib, 214
 Larbich, 820
 Largactil, **96**, 255, 256, 258, 394
 Lariam, 62, 242, 381
 Larmabak, 105
 Larmes artificielles, **231**
 Larmolement, **1493**
 Laronidase, **231**
 Laroscorbine, 367
 Laroxyl, **48**, 378
 Larva migrants
 cutanée, syndrome de, **820**
 viscérale
 – diagnostic immunologique, 1625
 – syndrome de, **819**
 Laryngite, **1471**
 diphthérique, 765

- Laryngospasme, 224
 Laryngo-trachéite, diagnostic virologique, 1575
 Larynx, cancer du, **1473**
 Laser, **232**
 Lasilix, 134, **168**, 399
 Lassa, fièvre de, 803
 Lasthénie de Ferjol, syndrome de, 668
 Latanoprost, 105
 Latérogathie, 1514
 Laugier, maladie de, 1523
 Launois-Bensaude, syndrome de, 960
 Lavage bronchiolo-alvéolaire, **1553**, **1655**
 Laxatifs, **232**
 LDL, 1703
 calcul de la fraction, 1705
 L-dopa, **136**
 Leber, maladie de, 967
 Lederfoline, 8
 Léflunomide, **234**
 Legg-Perthes-Calvé, maladie de, 1095
Legionella pneumophila, 1546
 antigènes solubles de, **1563**
 infection à, 779
 Légionelloses, sérologie des, **1557**
 Leiden, facteur de, 741
 Leigh, syndrome de, 967
 Leiner-Moussous
 érythrodermie desquamative, 1031, 1462
 Léiomyomatose
 familiale, 1070
 gastrique, 573
 Léiomyome(s), 1070
 gastrique, 573
 utérin, **1343**
 Léiomyosarcome
 gastrique, 573
 utérin, 1343
 Leishmania, recherche dans le sang, 1622
 Leishmaniose(s)
 cutanées, **827**
 diagnostic immunologique, 1625
 forestière américaine, 827
 viscérale, **826**
 Lemierre, syndrome de, 772, 791
 Lénalidomide, **235**, 386
 Lentaron, 205
 Lentiginose péri-orificielle, 608, 1523
 Lentigo simplex, 1071
 Lentilles de contact, 106
Lentivirus, infection à, 774
 Lépiotes, intoxication par, 1319
 Lépirudine, **235**
 Leponex, 256, 258, 378
 Lèpre, **806**
 indéterminée, 806
 lépromateuse, 807, 1082
 traitement, 808
 tuberculoïde, 807
 Lepticur, 257, 351, 394
 Leptospire, 1546
 Leptospirose(s), **776**
 sérologie des, **1559**
 vaccin, 355
Leptotrichia, 1546
 Lercan, 206
 Lercanidipine, 206
 Leriche, syndrome de, 496
 Lesch-Nyhan, syndrome de, **982**
 Lescol, 321
 Lésions
 bénignes du larynx, **1475**
 blanches de la muqueuse buccale, **1519**
 bulleuses, **1045**
 cérébrales du prématuré, **1437**
 des ménisques, **1146**
 mamelonnaires, 1364
 osseuses multiples, 1093
 ostéocondensantes, 1093
 ostéolytiques, 1093
 pigmentées buccales, **1523**
 pré-cancéreuses de la cavité buccale, **1518**
 rouges de la muqueuse buccale, **1518**
 squameuses, **1030**
 traumatiques de l'appareil locomoteur, **1135**
 vésiculeuses, **1042**
 – recherches de virus dans les, 1567
 vulvaires à papillomavirus, **1335**
 Létrozole, 205
 Letterer-Siwe, maladie de, 1021
 Leucémie(s)
 aiguës, **707**, 1529
 à cellules chevelues, 716
 chronique à éosinophiles, **711**
 HTLV-1, 723
 à lymphocytes granuleux, 680, 723
 lymphoïde chronique, **714**

- Leucémie(s) (*suite*)
 myéloïde chronique, **710**
 myélomonocytaire, **710**
 à polymphocytes, 681
 à tricholeucocytes, **716**
 Leucinose, **976**
 Leucocytes
 maladie des, 686
 paresseux, syndrome des, 679
 Leucocyturie, 1550
 Leucodystrophie(s), **1191**
 métachromatique, **989**
 Leucoencéphalite multifocale progressive, 766, 1179
 Leucomalacie périventriculaire, 1437
 Leucoplasies buccales, **1519**
 Leucorrhées, **1331**
 Leuproréline, 178
 Leurocristine, 364
 Leustatine, 100
 Levemir, 217
 Lévétiracétam, **236**
 Lévocabivacaïne, 33, 34, 383
 Lévocarnil, 90
 Lévocarnitine, 90
 Lévocétirizine, 56
 Lévodopa, 136
 Lévoﬂoxacin, 165
 Lévomépromazine, **236**, 255, 256, 378
 Lévonorgestrel, 107, 108, 110
 Lévomoprazine, 236
 Lévothyrox, 188
 Lévothyroxine (sodique), 188
 Lewis, système, 1619
 Lexomil, 70, 378
 Leydig, tumeur à cellules de, 1351
 LH, 187
 dosage de la, 1691
 LH-RH, 178
 test à la, 1730
 Li Fraumeni, syndrome de, 968
 Libman-Sacks, endocardite de, 1001
 Librax, 70
 Lichen(s)
 chronique simplex, 1334
 érosif génital, 1334
 plan, **1039**, 1334
 – buccal, **1519**
 – nigricans, 1523
 scléro-atrophique, 1068
 vulvaires, **1334**
 Lichtheim, syndrome de, 1189
 Lidene, 193
 Lidocaïne, 33, 44, **236**, 387
 Lightwood, syndrome de, 865
 Lignocaïne, 236
 Lincocine, 237
 Lincomycine, 237, 385
 Lincosanides, **237**
 Liniment oléo-calcaire, **238**
 Lioréal, 78
 Liothyronine (sodique), 188
 Lipanor, 159
 Lipanthyl, 159
 Lipase acide, déficit en, 992
 Lipasémie, 1776
 Lipides du sang, **1703**
 Lipiodol, 225
 Lipodystrophie
 partielle, atteinte rénale de la, **858**
 progressive, 858, 960
 Lipoïdo-protéinose, 1036
 Lipome(s), 1070
 du sein, 1363
 Lipoprotéine(s), 1703
 électrophorèse des, 1706
 exploration des, **1704**
 Liproclil, 349
 Lipschütz, érythème de, 1029
 Lipur, 159
 Liquide(s)
 céphalo-rachidien, **1547**, 1567
 d'épanchements, **1549**
 synovial, **1708**
 Lisinopril, 208
Listeria monocytogenes, 1545
 Listériose, **777**
 prévention au cours de la grossesse, 1376
 Lisuride, **238**
 Litak, 100
 Lithiase(s)
 du cholédoque, **659**
 intra-hépatique, **660**
 rénales, **866**
 salivaire, **1530**
 vésiculaire, **657**
 Lithium, 375, 396
 intoxication par le, 1274
 sels de, **238**
 Lithotritie, **239**
 Little, syndrome de, 1216
 Loase, 832
 Lobucavir, 68
 Locacid, 311
 Locapred, 124
 Locatop, 124

- Locéryl, 29, 55
 Locoïd, 124
 Lodales, 321
 Lodine, 58
 Löffler, syndrome de, 682
 Löfgren, syndrome de, 1019
 Loflazépate, 70
 Logécine, 241
 Logirène, 168
 Lombalgies
 inflammatoires, **1129**
 mécaniques, **1127**
 Lombo-sciatiques par hernie discale, **1128**
 Lomexin, 55, 198
 Lomudal, 6
 Lomusol, 6
 Lomustine, 261
 Lonoten, 250
 Looser-Milkman, fissures de, 1108
 Lopéramide, **240**, 397
 Lopinavir, 382
 Loprazolam, 193
 Loproressor, 211
 Lopril, 208
 Loramyc, 198
 Loratadine, 56
 Lorazépam, 70, 378
 Lormétazépam, 193
 Losartan, 39, 394
 Lotions, 342
 Louis-Bar, maladie de, 1192
 Loupe, 1069
 Lovenox, 184
 Lowe, syndrome de, 865
 Loxapac, 256, 378
 Loxapine, 256, 378
 Loxen, 206
 Luciani-Wenckebach, périodes de, 483
 Ludiomil, 48, 379
 Ludwig, angine de, 1516
 Luméfantrine, 73
 Lumigan, 105
 Lupus
 érythémateux
 – aigu disséminé, 1001
 – chronique, 1081
 – disséminé, atteintes rénales, **860**
 – systémique, **1001**
 pernio, 1020, 1081
 tuberculeux, 1081
 Lutényl, 299, 300
 Lutéran, 299
 Lutheran, système, 1619
 Lutrelef, 178
 Lutz-Splendore-Almeida, maladie de, 842
 Luveris, 187
 Luxation(s)
 acromio-claviculaire, **1137**
 congénitale de la hanche, **1443**
 du coude, **1139**
 du cristallin, 975, 1015
 dentaires, 1515
 de l'épaule, **1137**
 de la hanche, **1143**
 du rachis cervical, **1149**
 du rachis dorso-lombaire, 1150
 rétrolunaire du carpe, 1136
 de la rotule, 1136
 du semi-lunaire, **1141**
 temporo-mandibulaire, **1536**
 de la tête radiale, 1140
 Luxthérapie, 284
 Lyell, syndrome de, **1054**
 Lyme
 arthrite de, **1103**
 maladie de, **778**
 Lymécycline, 116
 Lymphangioléiomyomatose pulmonaire, **528**
 Lymphangite du sein, 1406
 Lymphocytes
 B, exploration des, **1588**
 T, **1592**
 Lymphocytose
 infectieuse aiguë de Carl-Smith, 680
 à lymphocytes « atypiques », **680**
 sanguine, **679**
 Lymphoépithéliome de Regault-Schincke, 1474
 Lymphogranulomatose
 bénigne d'inoculation, **777**
 maligne, 717
 vénérienne, **778**
 Lymphographie, 1758
 Lymphohistiocytose familiale hémophagocytaire, 679
 Lymphokines, 220
 Lymphome(s)
 anaplasique à grandes cellules, 722
 angio-immunoblastique, 722
 de Burkitt, 721
 cérébraux, 1169

Lymphome(s) (*suite*)

cutanés primitifs

– B, **1089**– T, **1086**

diffus

– à grandes cellules, 721

– à petits lymphocytes, 720

digestifs primitifs de type occi-
dental, **575**

entéral, 723

folliculaire, 720

hépatosplénique gamma delta,
722de Hodgkin, **717**

lymphoblastique, 721

lymphoplasmocytaire, 720

malins non hodgkiniens, **719**

du MALT, 720

du manteau, 721

méditerranéen, 577

nasal à cellules T/NK, 722

oro-pharyngés, **1475**

T, périphérique, 722

de la zone marginale, 720

Lynch, syndrome de, 603, 968, 1342,
1351

Lynestrénol, 299

Lyo-Bifidus, 297

Lyrica, 71, 297

Lysanxia, 70

Lyse tumorale, syndrome de, **884**

Lyso-6, 240

Lysocline, 116

Lysodren, 251

Lysopaine, 240

Lysozyme, **240**

Lytos, 82

M

Maalox, 42, 79, 399

Mabcampath, **17**, 176Mabthera, 176, **314**

Mac Ardlé, maladie de, 981

Mac Cune-Albright, syndrome de,
1066, 1116Mac Duffie, syndrome de, **1010**

Macro-angiopathie, 947

Macrochéilie, 1526

Macrocytose, 669

Macroglobulinémie de Waldens-
tröm, **724**

Macroglossie, 1525

Macrolides, **240**

Macrosome, 1415

Madura, pied de, 842, 1059

MAGIC, syndrome, 1013

Magnésémie, 1777

Magnésium, sulfate de, **327**Maigreux, **962**

Main

d'Aran-Duchenne, 1194

de Jaccoud, **1101**Maïtotoxine, intoxication par la,
1317

Mal

des montagnes, **1325**

de Pott, 1131

del Pinto, 801

5^e Maladie, 7806^e Maladie, 767

Maladie(s)

des agglutinines froides, 701

asthmatique, **525**bulleuses non auto-immunes,
1051

des chaînes

– alpha, **576**– lourdes, 576, **728**coeliaque, **577**

à corps de Lewy, 1182

des dépôts de chaînes légères,
727exostosante, **1117**

des femmes sans poulx, 1011

gélatineuse du péritoine, 624

gestationnelle trophoblastique,
1391

des griffes de chat, 777

hémolytique du nouveau-né,
1398hémorragique du nouveau-né,
1429héréditaire du métabolisme,
signes néonataux, **973**, **1434**immunoproliférative de l'intes-
tin grêle, **577**des inclusions cytomégalytiques,
771inflammatoires chroniques de
l'intestin, **588**des laxatifs, **600**des légionnaires, **779**

lupique, 1001

main-pied-bouche, 1043, 1584

des membranes hyalines, **1420**mitochondriales, **966**multifactorielles, **967**

de l'oreillette, 476

- Maladie(s) (*suite*)
 périodique, **1018**
 poly-adénomateuse du sein, 1363
 professionnelles
 – déclaration des, **1540**
 – système complémentaire d'indemnisation, **1540**
 – tableaux des, **1539**
 pulmonaires parasitaires, **518**
 rythmique auriculaire, **476**
 sérique, **1288**
 du sommeil, 834
 stéatosique non-alcoolique du foie, 641
 ulcéreuse, 540
 des urines à odeur de sirop d'érable, 976
 veino-occlusive, 628
 – du foie, **655**
 des ventilés, 1423
 Malaise grave, **1463**
 Malakoplakie, **1019**
 Malaria, 828
 Malarone, 63, 76, 300
 Malassez et Vignal, infection par le bacille de, 776
 Malformation(s)
 abdominales ou pelviennes, **1445**
 aériennes dystrophiques du poumon, **1420**
 de la charnière cervico-occipitale, **1209**
 de Chiari, 1193
 diagnostic prénatal des, 1736
 fœtales, **1736**
 vasculaires, **502**
 – cutanées, **1074**
 Malgaigne, fracture de, 1143
Malleomyces
 mallei, infection à, 781
 pseudomallei, infection à, 809
 Mallory, corps de, 638
 Mallory-Weiss, syndrome de, **555**
 Malocclusions dentaires, **1513**
 Malocide, 305, 399
 Malpositions dentaires, **1513**
 MALT, lymphomes du, 720
Maltophilia, 1545
 Maltraitance, 677
 m-AMSA, 30
 Manganèse, intoxication par le, 1303
 Manicol, 233
 Manie aiguë, 1226
 Manifestations
 buccales
 – de l'infection à VIH, **1527**
 – des troubles sanguins, **1528**
 cutanées du lupus érythémateux, **1035**
 ophtalmologiques du SIDA, **1492**
 Manœuvre
 de Bracht, 1379
 de Dix et Hallpike, 1477
 de Kocher, 1137
 de Lovset, 1379
 de Mauriceau, 1379
 d'Ortolani, 1443
 Manométrie
 jéjunale, 1671
 œsophagienne, 1670
 Mantadix, 24, 137
 Maprotiline, 48, 379
 Marburg, fièvre de, 803
 Marcaïne, 383
 Marchiafava-Micheli, maladie de, 701
 Marfan, syndrome de, 495, 1015
 Marijuana, 1250
 Maroteaux-Lamy, maladie de, 991, 992
 Marqueurs
 biologiques des tumeurs, **1786**
 lymphocytaires, 1588
 Marsilid, 49
 Martin et Pettit, sérodiagnostic de, 1559
 Massage cardiaque externe, **242**
 Mastocytose(s), **1039**
 cutanée pure, 1039
 systémique, 1040
 Mastoïdite
 aiguë, **1485**
 du nourrisson, **1484**
 Mastose fibrokystique, 1363
 Maux perforants plantaires, **1062**
 Maxalt, 15
 Maxidex, 104
 Maxillaire(s)
 fentes, 1536
 fractures, **1537**
 hypertrophie des, 1536
 hypoplasie des, 1535
 imagerie des, 1751
 kystes, 1532
 ostéite, 1517
 sinusite, 1468
 tumeurs des, 1532

- Maxomat, 187
 May-Hegglin, anomalie de, 674, 1603
 Mazout, intoxication par le, 1303
 Mazzotti, test de, 831
 Mébéverine chlorhydrate, 66
 Mécanique respiratoire, 1651
 Méchloréthamine, 95
 Mecir, 210
 Meckel, diverticule de, **573**
 Mectizan, 228
 Médialipide, 21
 Médiastinoscopie, **1657**
 Médiatensyl, 57
 Médicaments
 dosage sanguin des, **373**
 chez l'insuffisant rénal, 129
 à prescription restreinte, **402**
 Médrogestone, 299
 Médrol, 113
 Médroxyprogestérone, 111, 299
 Médulloblastome vermien, 1168
 Médullosurrénale, exploration de
 la, **1699**
 Méduses, envenimation par, 1322
 Méfloquine, 62, **242**, 381
 Méfoxin, 93
 Mégacanaux salivaires, **1531**
 Mégacaryocytes, facteurs de crois-
 sance, 154
 Mégacôlon
 congénital, 609
 idiopathique, **610**
 Mégalérythème épidémique, **780**
 diagnostic virologique, 1583
 Mégarectum idiopathique, **610**
 Mel B, 243
 Méladinine, 284, 304
 Mélancolie, **1225**
 Mélanges pour alimentation enté-
 rale, 437
 Mélanodermies, 1065
 Mélanome, **1079**, 1523
 Mélanose
 de Dubreuilh buccale, 1523
 de Riehl, 1065
 Mélarsoprol, **243**
 MELAS, syndrome de, 967
 Méléda, maladie de, 1082
 Méliane, 108
 Mélioidose, **809**
 Mélitococcie, 761
 Melkerson-Rosenthal, syndrome de,
 1525, 1526
 Mélodia, 108
 Méloxicam, 59
 Melphalan, **243**
 Mémantine, **243**
 MenBvac, 355
 Mendelson, syndrome de, 224. *Voir*
 aussi Pneumopathies de dégluti-
 tion
 Ménétrier, maladie de, **565**
 Ménière, maladie de, **1478**
 Méningiomes, 1169
 Méningite(s), 1547
 cérébrospinale à méningoco-
 que, **1183**
 à entérovirus, diagnostic virolo-
 gique, 1573
 à éosinophiles, **820**
 lymphocytaires, **1185**
 – diagnostic virologique, 1572
 à méningocoque(s)
 – éviction scolaire, 744
 – vaccin, 355
 ourlienne, diagnostic virologi-
 que, 1573
 purulentes aiguës, **1184**
 tuberculeuse, **1184**
 Méningocèle, 1447
 Méningocoque, 1545
 sensibilité aux antibiotiques,
 1566
 septicémie à, **791**
 Méningoencéphalite(s)
 diagnostic virologique, 1573
 à tiques, vaccin, 355
 Méningoradiculite, 1196
 Méningoradiculonévrite, **1196**
 Menogon, 187
 Ménopause, **1358**
 précoce, 1360
 Menorest, 264
 Ménorragies, **1353**
 Mépivacaïne, 33, 383
 Mépolizumab, **244**
 Méprobamate, **71**, 374, 389, 396
 intoxication par le, 1286
 Mépronizine, 193
 Mercalm, 131
 6-Mercaptopurine, **244**
 Mercilon, 108
 Mercure, intoxications par le, **1312**
 Merfène, 65
 MERFF, syndrome de, 967
 Mésalazine, **244**, 397
 Mescaline, 1251
 Mésentère, rupture du, 1152
 Mésothéliome péritonéal, **625**

- Mestacine, 116
 Mestinon, 305
 Mesures de protection des biens, **1220**
 Métabolisme peroxysomal, déficits héréditaires du, **994**
 Métaldéhyde, intoxication par le, 1303
 Métalyse, 331
 Métanéphrines, 1699
 Métastases
 cérébrales, 1169
 cutanées, 1058
 ganglionnaires, 684
 hépatiques, 646
 osseuses, **1111**
 péritonéales, 623
 pulmonaires, 524
 Météospasmyl, 66
 Météoxane, 66
 Metformine, 194, 195, 388
 intoxication par la, 1274
 Méthadone, **245**, 397
 Méthanal, 166
 Méthanol, intoxication par le, 1303
 Méthazolastone, 331
 Méthémoglobinémies, **698**
 Méthémoglobine réductase, déficit en, 699
 Méthémoglobinisants, intoxication par les, **1282**
 Méthode(s)
 contraceptives, 112
 de Vermelin, 1379
 Méthotrexate, **24**, 376, 386, 393
 Méthyl dopa, 57, **246**, 388
 Méthylène-cycline, 116
 Méthylpolysiloxane, 290
 Méthylprednisolone, 113, 114
 4-Méthylpyrazole, 166
 Méthysergide, 61
 Métipranolol, 105
 Métiquazine, 56
 Métoclopramide, **53**, 389, 397
 Métoject, 24
 Métopimazine, 53
 Métopirone, test à la, 1697
 Métoprolol, **211**, 387
 Métronidazole, **247**, 389, 396, 400
 Métorragies, **1354**
 du dernier trimestre, 1388
 du premier trimestre, 1387
 Metvixia, 285
 Mezlocilline, 274, 401
 Miacalcic, 338
 Miansérine, **51**, 379
 Micafungine, 55, **247**
 Micardis, 39
 Miconazole, 54, 198, **248**, 386, 401
 Microangiopathie(s), 947
 thrombotique(s), 731, 861
 Microcéphalie, diagnostic prénatal, 1736
 Microlax, 320
 Microscopie spéculaire cornéenne, **1744**
 Microsporidioses, **814**
 Microval, 110
 Midazolam, **248**, 374
 Midécamycine, 241
 Midodrine, **248**
 Mifégyne, 249
 Mifépristone, **249**
 Miglitol, 194
 Miglustat, **249**
 Migraine, **1165**
 Mikulicz, syndrome de, 1020
 Millard-Gubler, syndrome de, 1164
 Milligynon, 110
 Mills, syndrome de, 1164
 Milupa, 429, 431
 Mimpara, 100
 Minalcipran, 51
 Minalfène, 58
 Minéralisation osseuse, méthodes d'étude de la, **1710**
 Minesse, 108
 Mini allogreffe, 180
 Minidril, 107
 Minimelt, 126
 Miniphase, 108
 Minipress, 57, 296
 Minirin, 126, 1693
 Mini-sintrom, 69
 Minkowski-Chauffard, maladie de, 690
 Minocycline, 116, 385
 Minolis, 116
 Minoxidil, **250**
 Minulet, 107
 Miorel, 253
 Mircera, 143
 Mirena, 112
 Mirtazapine, 51
 Misolastine, 56
 Misoprostol, **250**, 302, 393, 397
 Mitomycine, **250**
 Mitotane, **251**
 Mitoxantrone, **251**

- Mitsuda, intradermoréaction de, 806
- Mivacron, 115
- Mivacurium, 115
- Mixtard 30, 217
- Mizollen, 56
- M-M-RvaxPro, 354
- MNSs, système, 1619
- Mobic, 59
- Moclamine, 49
- Moclobémide, 49
- Modamide, 134
- Modane, 232
- Modécate, 259
- Modilac, 429, 431
- Moditen, 255, 256
- Modopar, 136, 141
- Modulen IBD Nestlé Nutrition, 438
- Moex, 208
- Moexipril, 208
- Mogadon, **193**, 378
- Môle hydatiforme, **1391**
- Molécules de membrane, 1588
- Molluscum*
contagiosum, 1069, 1585
 – diagnostic virologique, 1584
pendulum, 1070
- Molsidomine, **252**
- Monazol, 55, 198
- Mondor, maladie de, 1364
- Moneva, 107
- Monge, maladie de, 1325
- Monicor LP, 350
- Monilethrix, 1083
- Monoamine oxydase, inhibiteurs de la, 49
- Mononévrite, 1195
- Mononine, 151
- Mononucléose infectieuse, **780**
- Monosomie, 1766
 5p, 970
 X totale ou en mosaïque, 971
- Mono-Tildiem, 206
- Monteggia, fracture de, 1135
- Mopral, 209, 210
- Moraxella*, 1545
- Moro, réflexe de, 1411
- Morphée, 1068
- Morphine, 31, 40, 383, 397
 intoxication par la, 1283
- Morphinomimétiques, analgésiques, **31**
- Morpholine, 55
- Morquio, maladie de, 992
- Morsures, infection par, **749**
- Mort
 cérébrale, **1162**
 fœtale *in utero*, 1390
 subite
 – du nourrisson, **1463**
 – rythmique d'origine génétique, **481**
- Morton, maladie de, **1211**
- Morve, **781**
- Moschcowitz, syndrome de, **731**
- Moscontin, 41, 383
- Mosil, 241
- Motilium, 53, 399
- Motricité
 anorectale, 1671
 digestive, exploration de la, **1670**
 gastrique, 1670
 intestinale, 1671
 œsophagienne, 1670
- Mott, cellules de, 834
- Mouche tsé-tsé, 834
- Moutardes azotées, **252**
- Mouvements du fœtus, **1377**
- Moxonidine, 57
- MPS I, 990
- mTOR, inhibiteurs de, **209**
- Muciclar, 146
- Mucinoses cutanées, **1041**
- Mucinum, 232
- Mucite radique, 1526
- Mucitux, 146
- Muckle-Wells, syndrome de, 1038
- Mucocèle, **1531**
- Mucocutaneous lymph node syndrome*, 1013
- Mucofluid, 146
- Mucomyst, 5
- Mucomystendo, 5
- Mucopolysaccharidose(s), **990**
- Mucor*, infection à, 838
- Mucorégateurs, 146
- Mucormycose, 838
- Mucothiol, 146
- Mucoviscidose, **995**
- Multinévrite, 1195
- Münchmeyer, maladie de, 1105
- Muphoran, 261
- Muramidase, 240
- Muromonab, 176
- Mutation
 ΔF508, 996
 20210 de la prothrombine, 1613
- Myambutol, 143, 380, 516
- INH, 143

- Myasthénie, **1206**
 Mycamine, 55, 247
 Mycétomes, **842**
 Mycobactéries, 1546
 Mycobactérioses
 atypiques, **782**
 pulmonaires non tuberculeuses,
 517
Mycobacterium leprae, infection à,
 806
 Mycophénolate mofétil, **252**, 376,
 393
Mycoplasma
 genitalium, infection à, 773
 hominis, infection à, 773
 pneumoniae, infection à, 773
 Mycoplasmes, 1546
 infection à, **773**
 Mycoses, diagnostic immunologique
 des, **1626**
 Mycosis fongoïde, 1086
 Mycostatine, 54, 262, 399
 Mycoster, 55
 Mydriaticum, 104
 Mydriatiques, 104
 Myélinolyse centrale du pont, **1191**
 Myélite aiguë, **1188**
 transverse, 1163
 Myélodysplasies, 671, **705**
 Myélofibrose primitive, 712
 Myélogramme, **1604**
 Myélographie, **1718**
 aux hydrosolubles, 1713
 Myélomalacie, 1163
 Myélome
 multiple, 725
 rein du, **860**
 Myéloméningocèle, **1447**
 diagnostic prénatal, 1736
 Myélopathies, 1163
 diagnostic virologique, 1573
 Myéloperoxydase
 coloration de, 1605
 déficit en, 686
 Myfortic, 253, 376
 Myléran, 87
 Myleugyn LP, 198
 Mynocine, 116
 Myocardiopathie(s)
 dilatées, **471**
 hypertrophiques, **471**
 restrictives, 469
 Myocardite(s)
 aiguës, **494**
 de stress, 494
 virales, **1585**
 Myofasciite à macrophages, **1104**
 Myoglobulinurie, **848**
 Myolastan, 253
 Myopathie(s), **1207**
 de Becker, 1208
 de Duchenne, **1207**
 facio-scapulo-humérale, **1208**
 de Landouzy-Dejerine, 1208
 Myopie, 1491
 Myoplège, 253
 Myorelaxants, **253**
 Myosite(s)
 à inclusions, 1003, **1209**
 ossifiantes, **1105**
 Myozyme, 18
 Mytelase, 24
 Myxœdème, 920
 circonscrit pré tibial, 1041
 Myxome de l'oreille gauche, 495
Myxovirus
 infection à, 782, 786
 influenzæ, infection à, 769
- N**
- Naabak, 104
 Naaxia, 104
 Nabucox, 59
 Nabumétone, 59
 N-acétyl-aspartylglutamate, 104
 N-acétylcystéine, 5
 N-acétylgalactosamine-4-sulfatase,
 déficit en, 991
 Nadler-Wolfer-Elliott, syndrome de,
 952
 Nadolol, 211
 Nadroparine, 184
 Nævus, **1071**
 de Sutton, 1067
 Nafaréline, 178
 Nalador, 302
 Naloxone, 32, **253**
 Nanisme, 938
 dysharmonieux, 1117
 Naphtaline, naphtalène, intoxica-
 tion par la, 1303
 Naprosyne, 59
 Naproxène, 59, 388
 Naramig, 15
 Naratriptan, 15
 Narcan, 32, **253**, 399
 Narcozep, 377
 Naropeine, 383
 Natalizumab, **254**

- Natispray, 350
 Natrémie, 1779
 Natulan, 298
 Nausées, **542**
 Nausicalm, 131
 Nautamine, 132
 Navoban, 317
 Naxy, 241
 Nebcine, 26, 401
 Nebido, 32
 Nébivolol, 211
Necator americanus, parasitoses à, 817
 Nécrose
 corticale rénale bilatérale, **862**
 médullaire rénale, 869
 papillaire rénale, **869**
 de la tête fémorale, 1114
 Néfopam, 40
Neisseria, 1545
 Nélarabine, **254**
 Nelfinavir, **65**, 382
 Nelson, test de, 1558
 Néocate, 431
 Néo-codion, 103
 Néoglycogénèse, déficit enzymatique de la, 1434
 Néo-Mercazole, **67**, 393
 Néomycine, 105, **254**
 Néoplasie(s)
 endocriniennes multiples, **939**, 968
 intra-épithéliale du vagin, 1336
 Néoral, **99**, 376
 Néorecormon, 143
 Néostigmine, **255**
 Néosynéphrine, 104
 Néphrites interstitielles, **864**
 Néphroangiosclérose, **875**
 Néphroblastome, **895**
 Néphrocalcinose, **863**
 Néphronoptise, **866**
 Nephropathia epidemica, 862
 Néphropathies
 glomérulaires, **857**
 gravidiques, **862**
 médicamenteuses, **853**
 Néphrose lipidique, **855**
 Nepressol, 102, 190
 Nerf trijumeau, alcoolisation du, **17**
 Nérisonne, 124
 Nesdonal, **335**, 375
 Nétilmicine, **26**, 375, 385, 401
 Nétromicine, **26**, 375, 401
 Nettleship-Falls, syndrome de, 996
 Nettoyants domestiques, toxicité, 1290
 Neulasta, 154
 Neuleptil, 257
 Neupogen, 154
 Neurinome de l'acoustique, 1169, **1482**
 Neuroblastome, **1170**
 Neurobloc, 341
 Neurofibromatose de type
 1, 968, 1214
 2, 1214
 Neurofibrome, 1071
 Neuroleptiques, **255**
 atypiques, intoxication par les, **1284**
 intoxication par les, 1275
 Neuroleptiques-retard, **258**
 Neurolithium, 238
 Neurontin, **297**, 377
 Neuropaludisme, **828**
 Neuropathie(s)
 diabétique(s), **1196**
 inflammatoires démyélinisantes chroniques, **1204**
 motrice multifocale à bloc de conduction, 1205
 optique(s)
 – compressives ou infiltrantes, **1510**
 – héréditaire, 967
 – inflammatoires, **1509**
 – ischémique, **1509**
 – toxiques et métaboliques, **1509**
 périphériques, **1195**
 Neurophysines, dosage des, 1693
 Neutropénie, **678**
 par allo-immunisation fœto-maternelle, 679
 cyclique, 679
 infantile, 679
 par margination, 678
 néonatale, 679
 Neutrophiles, anomalies des, 686
 Névrapine, 64, 382
 Névralgie
 d'Arnold, **1167**
 cervico-brachiale, **1129**, **1210**
 crurale, 1127
 faciale essentielle, 1166
 du glosso-pharyngien, **1167**
 du trijumeau, **1166**

- Névrite(s)
 ascendante, 1211
 hypertrophiques familiales, **1200**
 optique rétrobulbaire, 1509
 vestibulaire, **1479**
- Névrose
 d'angoisse, 1236
 hystérique, 1242
 obsessionnelle, 1236, 1239
 phobique, 1236, 1238
- Nexavar, 215
- Nexen, 59
- Nez rouges, **1080**
- Niaprazine, 193
- Niaspan LP, 9
- Nicardipine, 206
- Niclosamide, **258**
- Nicobion, 370
- Nicolas-Favre, maladie de, 778
- Nicorandil, 350
- Nicotinamide, 370
- Nicotine, intoxication par la, 1304
- Nidal, 429-431
- Nidrel, 206
- Niemann-Pick, maladies de, **985**
- Nifédipine, 206
- Nifluril, 59
- Nilevar, 33
- Nilotinib, 214
- Nilutamide, 43
- Nimbex, 115
- Nimésulide, 59
- Nipent, 275
- Nisis, 39
- Nitrate(s)
 d'argent, 104, **259**
 intoxication par les, 1304
- Nitrazépam, 193, 378
- Nitrendipine, 206
- Nitrés, dérivés, intoxication par les, 1275
- Nitriate, 259
- Nitriderm, 350
- Nitrites, intoxication par les, 1304
- Nitro-benzènes, intoxication par les, 1304
- Nitroprussiate de sodium, **259**, 388
- Nitroso-urées, **260**
- Nivaquine, 62, **95**, 380
 intoxication par la, 1280
- Nizoral, 55, **199**, 229
- Nocardia*, 1545
- Nocardiose, **782**
- Nocertone, 61
- Noctamide, 193
- Noctran, 193
- Noctyl, 193
- Nodule(s)
 des cordes vocales, 1475
 cutanés, **1057**
 thyroïdien, **923**
 des trayeurs, 1584
 – diagnostic virologique, 1584
- Nolvadex, 330
- Nomégestrol, 299
- Nonan, 19
- Nootropyl, 286
- Nopron, 193
- Noradrénaline, **260**
 inhibiteurs de recapture de la, 50
- Noramidopyrine, 396
- Noravid, 122
- Norcuron, 115
- Nordaz, 70, 378
- Nordazépam, 70, 378
- Norditropine, 187
- Norelgestromine, 109
- Norépinéphrine, 260
- Noréthistérone, 107, 108, 110, 299
- Norfloxacin, 105, **165**
- Norgestimate, 107, 108
- Norgestrel, 107
- Noristérat, 111, **299**
- Norlevo, 111
- Normacol, 233
- Normison, 193
- Normothymiques, 337
- Noroxine, 165
- Norprolac, 306
- Norset, 51
- Norvir, 65, 382
- Nosophobie, 1238
- Notézine, 129
- Nourrisson
 fébrile, **1452**
 malade ou fragile, diététique du, 431
- Nouveau-né
 alimentation du, 426
 anémie du, 1427
 anomalies neurologiques du, 1434
 antibiotiques chez le, **400**
 constantes biologiques, **1783**
 détresse respiratoire du, 1416
 en détresse vitale, **1415**
 examen du, 1411

Nouveau-né (*suite*)

hernie diaphragmatique du, 1418
 hypertrophique, 1415
 hypocalcémie du, 1433
 hypoglycémie du, 1432
 hypotrophique, 1413
 ictère du, 1431
 infection bactérienne du, 1438
 maladie hémorragique du, 1429
 médicaments, **398**
 de mère infectée par le VIH, 1580
 occlusion du, 1447
 polyglobulie du, 1427
 postmature, 1414
 prématuré, 1412
 réanimation du, **1409**
 thrombopénie du, 1430
 Novalac, 430, 431
 Novantrone, 251
 Novasource, 437
 Novatrex, **24**, 393
 Novo Mix, 217
 Novocaïne, 298
 Novonorm, 194, 195
 Novorapid, 217
 Novoseven, 149, 168
 Noxafil, 55, 294
 Noyades, **1326**
 Nozinan, **236**, 255, 256, 378
 Nplate, 154
 NT-proBNP, 1642
 Nucléolyse discale, **261**
 5'-Nucléotidase(s), **1661**, 1777
 Nuctalon, 193
 Numération des cellules sanguines, 1601
 NurofenPro, 58
 Nutramigen, 431
 Nutribaby 1-2, 430
 Nutriben, 429-431
 Nutricia, 429, 430
 Nutrilon AR 1-2, 430
 Nutrini, 437
 NutriniDrink Multifibres, 433
 NutriniMax (7-12 ans) Sondalis, 437
 Nutrison, 437
 Nutrition
 artificielle, 18
 entérale, 19, **436**
 parentérale, 20
 NutropinAq, 187
 Nuvaring, 109
 Nystatine, 54, **262**, 396

O

Obésité, **960**
 Obsessions, 1239
 Obstacles sur la voie aérienne, **1418**
 Occlusion néonatale, **1447**
 Ochronose, 973
 Octafix, 151
 Octagam, 201
 Octalbine, 16
 Octanate, 150
 Octim, 126, 127
 Ocufen, 104
 Ocytocine, **262**
 Odontome, 1532
 Odrik, 208
 Œdème(s), **849**
 angioneurotique héréditaire, 999
 de Calabar, 833
 cérébral, **1171**
 laryngé, 225
 papillaire par hypertension intracrânienne, **1509**
 pulmonaire, **505**
 Œil
 blanc et indolore, **1491**
 rouge et douloureux, **1491**
 Oesclim, 264
 Œsophage
 achalasie du sphincter inférieur de l', 557
 cancer de l', **556**
 casse-noisette, 559
 diverticules de l', **561**
 irritable, 559
 lésions médicamenteuses, **559**
 rupture spontanée de l', **562**
 spasmes diffus de l', 558
 troubles moteurs et sensitifs, **557**
 Œsophagites
 caustiques, **560**
 infectieuses, **559**
 Œstradiol, dosage de l', 1729
 Œstrodose, 264
 Œstrogel, 264
 Œstrogènes, **263**
 Œstroprogestatifs, **265**
 Oflocet, **165**, 380
 Ofloxacin, 105, **165**, 380, 386
 Ogast, 209
 Ogilvie, syndrome de, 574
 1,25-OH-cholécalciférol, 369
 25-OH-cholécalciférol, 369

- 17-OH-progestérone, 1699
 25-OH-Vitamine D3, 384
 1-25(OH)₂-Vitamine D3, 384
 Okimus, 253
 OKT3, 176
 Olanzapine, 257, 378
 Olécrâne, fracture de, 1139
 Oligoamnios, **1395**
 Oligospermie, 1369
 Olive, huile d', **189**
 Olivio, 454
 Olmésartan, 39
 Olmetec, 39
 Oméga 3, 189
 Oméprazole, 209
 Omexel, 210
 Omoconazole, 55, 198
 Omphalocèle, **1445**
 diagnostic prénatal, 1736
 OMS, score, 1790
 Onchocercose, **831**
 Oncospar, 74
 Oncotam Gé, 330
 Oncovin, 364
Oncovirus, infection à, 774
 Ondansétron, 317
 Ontak, 123
 Onychomycoses, 1084
 Onychoset, 55
 OP'DDD, 251
 Opacifications digestives, 1667
 Opacités de type
 alvéolaire, 1645
 interstitiel, 1645
 Ophtacalm, 104
 Ophtalmoplégie externe chronique
 et progressive, 967
 Ophtalmoscopie, 1741
 Ophtim, 105
 Opiacés, toxicomanie par, **1247**
 Opioides, intoxication par les, **1283**
 Opiran, 255
 Oppenheim-Urbach, maladie d',
 1067
 Opticron, 104
 Optsuma, 309
 Or, **265**
 Oracéfal, 92
 Oraciline, **274**, 385
 Oral Impact Tropic, 436
 Orap, 255, 257
 Oravir, 155
 Orbénine, 274
 Orchidodystrophie polygonosomi-
 que, 971
 Orchi-épididymite, **901**
 Oreillons, **782**
 éviction scolaire, 744
 vaccin, 354
 Orelox, 93
 Orenia, 3
 Orgamétril, 299
 Orgaran, 185
 Orgéose Jammet, 127
Orientia tsutsugamushi, infection à,
 812
 Orlistat, **266**
 Ornidazole, **267**, 396
 Ornidyl, 139
 Ornithine carbamyl transférase,
 déficit en, 983
 Ornithose, **783**
 Oroken, 93
 Oromone, 264
 Orthoclone, 176
 Ortho-Novum, 107
 Orthopantomogramme, 1751
 Orthovisc, 365
 Oseltamivir, 68, **267**, 389
 Osfolate, 8
 Osgood-Schlatter, maladie d', 1095
 Osler, maladie d', 487
 Osmolalité, sang, 1771
 Osmolarité plasmatique, **1781**
 Ostéite
 aiguë, 1093
 fémorale supérieure, 1095
 des maxillaires, 1517
 du scaphoïde tarsien, 1095
 de la tête du 2^e métatarsien,
 1095
 tubercule tibial antérieur, 1095
 Osténil, 365
 Ostéocalcine, **1709**
 Ostéochondrites juvéniles, **1095**
 Ostéochondromatose synoviale,
 1124
 Ostéocondensation, 1093
 Ostéodensitométrie, 1710
 Ostéodystrophie
 héréditaire, 928
 rénale, 927
 Ostéolyse, 1093
 Ostéomalacie, **1108**
 Ostéome, ostéoïde, 1112
 Ostéomyélite
 aiguë, **1093**
 chronique, **1094**

Ostéonécrose(s)
 aseptique(s), **1114**
 – idiopathiques, 1095
 – de la tête fémorale, **1114**
 du condyle fémoral interne, 1114
 de la mâchoire, 1115
 du semi-lunaire, 1115
 de la tête humérale, 1115
 Ostéopétrose, **1117**
 Ostéopécilie, **1118**
 Ostéoporose, **1109**
 Ostéose parathyroïdienne, 926
 Otite
 atelectasique, 1487
 cholestéatomateuse, 1487
 chronique ouverte, 1486
 fibro-inflammatoire, 1487
 moyenne
 – aiguë, **1484**
 – chronique, **1486**
 Oto-antrite, 1484
 Otoémissions acoustiques, **1750**
 Otospongiose, **1487**
 Ototoxicité médicamenteuse, **1482**
 Otracel, 316
 Ovaire
 cancer de l', **1351**
 exploration fonctionnelle de l', 1702
 kystes
 – fonctionnels de l', **1349**
 – organiques de l', 1350
 tumeurs
 – bénignes de l', **1350**
 – endocrines de l', **1351**
 Ovitrelle, 187
 Ovulation, 1724
 Oxacilline, 274, 401
 Oxalates, intoxication par les, 1304
 Oxatomide, 56
 Oxazépam, **70**, 378, 394
 Oxétorone, 61
 Oxicam, 59
 Oxiconazole, 55, 198
 Oxprénolol, 211
 Oxybutynine, **267**
 Oxycodone, 41
 Oxycontin, 41
 Oxyde(s)
 d'azote, intoxication par les, 1305
 de carbone, intoxication par l', **1311**

Oxygène, mesure de la consommation à l'effort, **1635**
 Oxygénothérapie, **268**
 hyperbare, **269**
 Oxyhémoglobine
 dissociation de l', 1653
 saturation de l', 1653
 Oxynorm, 41
 Oxytétracycline, 105
 Oxytocine, 262
 Oxyurose, **821**
 Ozidia, 194
 Ozone, intoxication par l', 1305

P

P, système, 1619
 Pace-maker, 323
 Pachyméningite hémorragique, 1176
 Paclitaxel, 330
 Paderyl, 103
 Paget
 extra-mammaire, maladie de, 1076
 maladie de, **1115**
 mammaire, maladie de, 1076
 vulvaire, maladie de, **1336**
 Palmitate de pipotiazine, 259
 Paludisme, **828**
 diagnostic immunologique, 1624
 viscéral évolutif, 828
 Paludrine, 300
 Pamidronate, 82
 Panaris, **1142**
 Pancoast-Tobias, syndrome de, 506, 522
 Pancréas
 cancer du, **665**
 endocrine, exploration du, **1699**
 extraits, **148**
 fibrose kystique du, 995
 imagerie du, 1664, 1667
 plaie du, 1151
 tumeur(s)
 – endocrines du, **666**, 939
 – intracanaulaire du, **666**
 Pancréatite
 aiguë, **663**
 chronique, **664**
 Pancuronium, 115
 Panencéphalite sclérosante
 subaiguë, 766, **1180**
 diagnostic virologique, 1573

- Pangen, 148
 Panhypopituitarisme, 914
 Panitumumab, **270**
 Panniculite nodulaire récidivante
 fébrile, 1022
 Panoramique dentaire, 1751
 Panos, 253
 Pansements gastro-intestinaux, **270**
 Pantestone, 32
 Pantoprazole, 210
 PaO₂, 1653, 1777
 Papillomatose
 anale, **613**
 orale floride, **1520**
 Papillomavirus
 diagnostic virologique, 1584
 infection à, **773**
 oncogènes, 1335
 vaccin, 354
Papillomes, 1532
 Papillon-Lefèvre, syndrome de, **997**
 Papovavirus, infection à, **774**
 Papules, **1036**
 atrophiques, 1037
 dysmétaboliques, 1036
 folliculaires, 1037
 infiltrées, 1036
 kératosiques, 1037
 oedémateuses, 1036
 Papulomatose lymphomatoïde, 722
 Papulose
 atrophiante maligne de Degos,
 1042
 bowénoïde, 1335
 lymphomatoïde, 1088
 Paracentèse, **270**
 Paracétamol, **271**, 376, 388, 396, 399
 intoxication par le, 1275
 Paracoccidioïdomycose, 842
 Paradichlorobenzène, intoxication
 par le, 1297, 1305
 Paraffine, huile de, **189**
 Paragangliome, 934
 Paragonimose, 829
 Parakératoses psoriasiformes et
 pityriasiformes, **1034**
 Paralysie(s)
 auditive, 1157
 crurale, 1156
 cubitale, 1156
 diagnostic
 – topographique, 1155
 – virologique, 1573
 faciale, 1157, **1202**, **1443**
 – à frigore, **1202**
 Paralysie(s) (*suite*)
 générale, **1186**
 du grand dentelé, 1156
 du nerf
 – circonflexe, 1156
 – glosso-pharyngien, 1157
 – grand hypoglosse, 1157
 – musculocutané, 1156
 – olfactif, 1157
 – optique, 1157
 – trijumeau, 1157
 oculomotrice, 1157
 périodique
 – avec hyperkaliémie, 1200
 – avec hypokaliémie, 1200
 du plexus brachial, **1443**
 radiale, 1156
 récurrentielle
 – bilatérale, **1476**
 – unilatérale, **1475**
 spinale, 1157
 supranucléaire progressive,
 1181
 vagale, 1157
 Paranoïa, 1245
 Paraparésie(s) spastique(s) tropi-
 cale, 766
 diagnostic virologique, 1573
 Paraphrénie, 1235
 Paraplégie(s)
 centrales, **1163**
 traumatique, 1150
 Parapoxvirus, diagnostic virologi-
 que, 1584
 « Paraprotéines » bénignes, MGUS,
 726
 Parapsoriasis, **1035**
 Paraquat, intoxication par le, 1305
 Parasites
 diagnostic immunologique,
 1623
 génotypage des, **1626**
 dans le sang, recherche de,
 1622
 dans les selles, recherche de,
 1621
 dans les tissus et sécrétions,
 recherche de, **1622**
 dans les urines, recherche de,
 1621
 Parasitophobes, 1025
 Parasitoses transmises par contact
 avec le sol ou l'eau, prévention
 des, 799
 Parasomnies, **1262**

- Parasympatholytiques, 47
 Parathormone, 186
 plasmatisque, 1696
 related-peptide (PTH-rp), 1696
 Parathyroïdes
 adénome(s) des, 926
 aplasie des, 687
 exploration des, **1695**
 hyperplasie des, 927
 Parécoxib, 59
 Pariet, 210
 Parkinson, maladie de, **1180**
 Parlodel, 86
 Parodontose, **1515**
 Parosmie, 1466
 Parotidomégalias, **1531**
 Paroxétine, 51
 Parsonage et Turner, syndrome de, **1209**
 Particules
 minérales, biométrieologie des, **1657**
 virales, détection des, 1570
 Parulie, 1516
 Parvovirus B19, 1577
 infection à, 780
Pasteurella, 1546
 Pasteurellose, **783**
 Pasteurisation, 322
 Pâte à l'eau, **271**, 342
 Pavulon, 115
 Paxene, 330
 PCO₂, 1777
 PCR, 1767
 PDF, 1772
 Pearson, syndrome de, 967
 Pectenotoxines, intoxication par
 les, 1317
 Pédiculoses, 1064
 évacuation scolaire, 745
 Péflacine, **165**, 380, 401
 Péfloxacin, **165**, 380, 401
 PEG 4000, 233
 Pegasys, 218
 Pelade, 1083
 Pelger-Huet, anomalies de, 1603
 Péliose hépatique, **655**
 Pelvispondylite rhumatismale, 1100
 Pemphigöide
 bulleuse, **1048**
 cicatricielle, **1049**, 1521
 de la grossesse, **1049**
 Pemphigus, **1047**
 vulgaire, 1521
 Pénicillamine, **272**
 Pénicilline(s), **272**
 G, 385, 401
 Pentacarinat, 275
 Pentamidine, **275**
 Pentasa, 245
 Pentastarch, 25
 Pentostatine, **275**
 Pepper, syndrome de, 1170
 Peptamen, 437
 Peptide
 C, 1700
 intestinal vaso-actif, 586
 natriurétique de type B, 1642
 Peptijunior, 431
 Peptisorb Nutricia, 438
Peptococcus, 1546
Peptostreptococcus, 1546
 Perfusion, 1646
 intraveineuse, **276**
 – adulte, 276
 – nouveau-né et prématuré, 279
 Pergolide, **279**
 Pergotime, 101
 Périactine, 56
 Périadénite de Sutton, 1522
 Périartérite noueuse, **1008**
 Périarthrite scapulo-humérale,
 1125
 Péricardite(s)
 aiguës, **489**
 chronique constrictive, **494**
 urémique, 871
 virales, **1585**
 Péricoronarite, 1516
 Péridurale, anesthésie, **34**
 Périimètre crânien fœtal, 1795
 Périndopril, 208
 Péristaltine, 232
 Perlèche, 1526
 Perls, coloration de, 1605
 Permanganate de potassium, **280**
 intoxication par le, 1305
 Persantine, 132
 Persistance héréditaire de l'hémo-
 globine fœtale, 694
 Personnalité(s)
 « borderline », 1245
 dépendante, 1244
 évitante, 1244
 hystérique, 1244
 narcissique, 1244
 obsessionnelle, 1245
 paranoïaque, 1245
 pathologiques, **1244**

- Personnalité(s) (*suite*)
 phobique, 1244
 psychasthénique, 1245
 psychopathique (antisociale), 1245
 schizoïde, 1245
 schizotypique, 1245
 sensitive, 1245
 Perte fœtale, **1388**
 Pérydis, 53
 Peste, **809**
 Péthidine, 41
 Pétrole, intoxication par le, 1306
 Peutz-Jeghers, syndrome de, 608
 Pévaryl, 54, 198
 PGI₂, 301
 Phacomatoses, **1214**
 Phaeva, 108
 Phantasmie, 1466
 Pharmacodépendance, **1247**
 Phase contact, déficit en facteur de la, 676
 Phénergan, 56, 125, 193
 Phénicolés, **280**
 Phénobarbital, **280**, 374, 388, 394
 Phénylphtaléine, **281**
 Phénols, intoxication par les, 1306
 Phénothiazines, intoxication par les, 1275, **1283**
 Phénoxy pénicilline, 274
 Phénylalanine hydroxylase, déficit en, 977
 Phénylbutazone, 59, **281**
 Phénylcétonurie, **977**
 Phényléphrine, 104
 Phényléthylmalonylurée, 280
 Phénytoïne, **282**, 374, 388, 394
 intoxication par la, 1275
 Phéochromocytome, **934**
 Phlébite, **503**
 pelvienne, **1401**
 Phlébo-cavographie, **1639**
 Phlébographie, 1758
 Phlegmon
 de l'amygdale, **1470**
 périmaxillaire, 1516
 du plancher buccal, 1516
 Phloroglucinol, 66
 Phloroglucinol-siméthicone, 66
 PH-métrie œsophagienne, 1670
 Phobies, **1238**, 1244
 Phosgène, 1315
 intoxication par le, 1306
 Phosphalugel, 42
 Phosphatase(s)
 acide(s), 1778
 – coloration de, 1605
 – tartrate résistante, **1709**
 alcalines, **1660**, 1778
 Phosphates, intoxication par les, 1306
 Phosphaturie, 1696
 Phosphine, intoxication par la, 1307
 Phosphofructokinase, déficit en, 698
 Phosphoglycérate, déficit en, 698
 Phosphonate de sodium, **283**
 Phosphore
 blanc, intoxication par le, 1307
 inorganique urinaire, 1782
 radio-actif, **283**
 Phosphorémie, 1695, 1778
 Phosphorylase, 981
 kinase, déficit en, 981
 musculaire, déficit en, 981
 Phosphures d'aluminium et de zinc, intoxication par les, 1307
 Photo patch test, 1044
 Photochimiothérapie extracorporelle, 285
 Photothérapie, **284**
 antidépresseive, 285
 dynamique, 285
 UVB, 284
 Phtiriasis, **1064**
 Physalies, envenimation par, 1322
 Physiogine, 265
 Physiolac 1, 429
 Physiomycine, 116
 Physiosalt, 432
 Physiotens, 57
 Phytoménadione, 370
 Phytostérolémie, 959
 Pian, **809**
 Pick, maladie de, 1213
 Pick-Herxheimer, acrodermatite atrophiant de, 1069
 Picolite, 432
 Picot, 431
 Piébaldisme, 997
 Pied
 diabétique, **947**
 de Madura, 842, 1059
 Pierre Robin, syndrome de, **1418**
 Piezzolith, 239
 Pig, 585
 Pigmentations, **1065**
 généralisées, 1065
 localisées, 1066, 1523
 régionales, 1065

- Pilocarpine, 105, **285**
 Pilol, 105
 Pilule du lendemain, 111
 Pimozide, 255, 257
 Pinavérine bromure, 66
 Pindolol, 387
 Pioglitazone, 194
 Pipampérone, 257
 Pipéracilline, 274, 401
 Pipérazines, 70, **285**
 Pipérilline, 401
 Pipobroman, **286**
 Piportil, 255, 257
 LP, 259
 Pipotiazine, 255, 257
 Pipram fort, 307
 Piqûres
 d'arthropodes, 1322
 d'insectes, prévention des affec-
 tions transmises par, 799
 Piracétam, **286**
 Pirarubicine, 41
 Pirétanide, 134
 Piribédil, **286**
 Pirlène, 305, 516, 517
 Piroplasmose, 821
 Piroxicam, 59
 Pityriasis
 rosé de Gibert, **1033**
 rubra pilaire, 1037
 versicolor, **1034**
 PIVKA, 370
 Pizotifène, 61
 Placenta prævia, **1392**
 Plaies de la main, **1141**
 Plaquénil, 62, 192
 Plaques muqueuses, 1090
 Plaquettes
 durée de vie des, 1614
 sanguines
 – augmentation des, **677**
 – transfusion de, **286**
 Plasma, **287**
 composition ionique et osmoti-
 que, **1781**
 Plasmaphérèse, **288**
 Plasminogène, activateur du, **11**
 Plasmion, 170
 Plasmodium, recherche dans le
 sang, 1622
 Plasmohes, 25
 Platine (dérivés du), **289**
 Plavix, 102
 Pleurésies
 bactériennes, **507**
 Pleurésies (*suite*)
 à liquide clair, **506**
 sérofibrineuses, 506
 tumoraux, **507**
 Plexus brachial, paralysie du, **1443**
 Plitican, 53
 Plomb, intoxication par le, **1314**
 Plomburie, 1782
 PMS-Isoniazide, 226
 Pneumatose kystique intestinale,
 596
 Pneumo 23, 355
 Pneumoconioses, **535**
 Pneumocoque(s), 1545
 antigène(s) solubles de, **1563**
 sensibilité aux antibiotiques,
 1565
 septicémie à, **792**
 Pneumocystose, **843**
 Pneumonie(s), 508
 diagnostic virologique, 1575
 à *hémophilus influenzae*, 509
 à *legionella pneumophila*, 509
 à *mycoplasma pneumoniae*,
 chlamydiae, rickettsies, 509
 à *streptococcus pneumoniae*
 (pneumocoque), 508
 Pneumopathie(s)
 aiguës, **508**
 – bactériennes
 – de l'adulte sain, **508**
 – chez l'alcoolique, 510
 – chez le diabétique, 510
 – chez le granulocytopénique,
 510
 – chez l'immunodéprimé, 510
 – chez le sujet fragile hospita-
 lisé, 510
 – chez le sujet VIH+, 511
 – sur terrains fragilisés, **509**
 bactérienne néonatale, **1422**
 communautaires, 508
 à cytomégalovirus, **511**
 de déglutition, 510
 à éosinophiles, **533**
 d'hypersensibilité, **534**
 de l'immunodéprimé, diagnostic
 virologique, 1575
 à *Mycoplasma pneumoniae*,
 sérologie des, **1557**
 virales, **511**
 Pneumothorax néonatal, **1422**
 Poche parodontale, 1516
 POEMS, syndrome de, **1017**

Poids

- atomiques, table internationale des, **1800**
- courbes de
 - (0-3 ans), 1796, 1797
 - (0-20 ans), 1798, 1799
- fœtal, 1793
- moyens de divers organes, **1785**

Poikilocytose, 1602

Poikilodermie, 1069

Poisson, huile de chair de, **189**

Polaramine, 56

Poliomyélite

- antérieure aiguë, **1203**
- diagnostic virologique, 1573
- éviction scolaire, 744
- vaccin, 353

Polyadénopathies, 684

Polyangéite microscopique, **1010**Polyarthrite rhumatoïde, **1099**Polychondrite atrophante, **1013**

Polychromatophilie, 1602

Polyènes, 54

Poly-enthésopathie, 1126

Polyéthylène glycols, intoxication par les, 1307

Polyglobulie, **682**néonatale, **1427**

primitive, 713

Polygynax, 54

Polykystose rénale, **868**

autosomique dominante, 868

diagnostic prénatal, 1736

Polymérisation en chaîne (réaction de), 1767

Polymyalgia rheumatica, 1102

Polymyosite, **1003**

Polymyxines, 289

Polynévrite(s), 1195

alcooliques, **1196**

Polynucléaire « paresseux », syndrome du, 686

Polype(s)

- adénomateux rectocoliques sporadiques, **606**
- cholestérolique, **662**
- des cordes vocales, 1475
- gastriques, **572**
- hyperplasiques, 609
- juvéniles, 608
- non adénomateux, **608**
- et polypes juvéniles et hamartomateuses, 608
- utérins, **1341**

Polypeptidiques, **289**

Polypose(s)

adénomateuse familiale, **607**

juvénile diffuse, 608

naso-sinusienne, **1467**non adénomateuses, **608**

Polyradiculonévrites, 1195

diagnostic virologique, 1573

inflammatoires démyélinisantes chroniques, 1204

Polysilane, 79, **290**Polystyrène(s), sulfonate de sodium, **290**

Polyurie insipide primaire, 916

Polyvidone iodée, 65

Polyvinylpyrrolidone iodée, **290**

Pommade(s), 342

MO Cochon, 9

ophtalmologiques, **104**

Pompe

maladie de, 981, **987**à proton, inhibiteurs de la, **209**

Ponction, 270

d'ascite, **291**biopsie rénale, **1681**de la chambre antérieure de l'œil, **1744**de fontanelle, **291**

ganglionnaire, 1606

lombaire, **291**

médullaire, 1604

du péricarde, **292**pleurale, **292, 1656**

sous-durale, 291

sous-occipitale, **293**ventriculaire, **293**

Ponctions basophiles, 1603

Pontage aorto-coronaire, **294**

« Pool vide », maladie de, 675

Porencéphalie, 1437

Porphyrie(s)

aiguë intermittente, **1197**cutanée(s), **1052**

variegata, 1052

Porphyromonas, 1546Posaconazole, 55, **294**

Posadas et Wernicke, maladie de, 839

Positons, 140

Postmature, **1414**

Potasse, intoxication par la, 1308

Potassium, sels de, **295**Potentiels évoqués, **1718**auditifs, **1749**visuels, **1743**

Pott, mal de, 1131

- Poumons humides, 1421
 Pouteau-Colles, fracture de, 1140
 Poux, 1064
 Povanyl, 306
 Povidone iodée, 290
 Pox virus, 795
 diagnostic virologique, 1584
 infection à, 796
 PPSB, 106
 Practazin, 320
 Practon, 134
 Prader-Willi, syndrome de, 960
 Pralidoxime, **295**
 Pramipexole, **295**, 389
 Pravastatine, 321
 Prazépam, 70
 Praziquantel, **296**
 Prazosine, 57, **296**, 388
 Précocité sexuelle, 935
 Pré-delirium tremens, 1255
 Prédisposition génétique aux tumeurs, **967**
 Prednisolone, 113, 114
 Prednisone, 113
 Pré-éclampsie, **1396**
 Prégabaline, 71, **297**
 Prégestimil, 431
 Prégomine, 431
 Prékallikréine, 152
 Prélèvement(s)
 ano-génitaux, **1555**
 bronchiques protégés, **1553**
 – et lavage bronchiolo-alvéolaire, **1553**
 de gorge, **1550**
 – examen microbiologique, **1550**
 d'oreille, **1551**
 – examen microbiologique, **1551**
 Prémarin, 264
 Prématuré, **1412**
 Pré-ménopause, 1359
 Preotact, 186
 Préparation pour nourrissons, **428**
 Prepidil, 302
 Prepulsid, 399
 Presbyacousie, **1485**
 Presbytie, 1491
 Présentation(s)
 de l'épaule, **1381**
 de la face, **1380**
 du front, **1380**
 du siège, **1378**
 du sommet, **1377**
 Préservatifs, 112
 Pression
 artérielle, mesure ambulatoire de la, **1635**
 oncotique, sang, 1771
 Prevenar, 356
 Préviscan, 68, 69
Prevotella, 1546
 Prezista, 381
 Priapisme, **905**
 Prilocaine, 33
 Primalan, 56
 Primène, 11
 Primevère, 454
 Primidone, 394
 Primo-infection
 tuberculeuse, 513
 par le VIH, 1579
 Primpéran, 53, 399
 Prinivil, 208
 Priorix, 354
 Pristinamycine, 328, 396
 Pritor, 39
 Privigen, 201
 Pro-accélérine, 153
 Probénécide, **297**
 Probiolog, 297
 Probiotiques, **297**
 Procaïne, 33, **298**
 Procarbazine, **298**
 Prociclide, 122
 Procidence du cordon, **1383**
 Proconvertine, 149, 153
 Procoralan, 227
 Proctalgie fugace, 616
 Procuta Gé, 311
 Prodilantin, 282
 Produit(s)
 de complémentation orale, **433**
 de contraste, **1762**
 de dégradation de la fibrine, 1612
 de lest, 233
 sanguins
 – labiles, 344
 – stables, 345
 Profénid, 59, 383
 Progéniteurs hématopoïétiques, **1605**
 Progestatifs, **298**
 Progestérone, 299
 dosage de la, 1729
 retard, 299, 300
 test à la, 1728
 Progestogel, 299

- Proglucem, 129
 Prognathie mandibulaire, 1514
 Prograf, 329, 376
 Proguanil, 76, **300**
 Progynova, 264
 Pro-insuline, 1700
 Prolactine
 adénome à, **912**
 dosage de la, 1729
 sécrétion de, 1692
 Prolactinome, 912
 Prolapsus
 génitaux, **1337**
 hémorroïdaire, 611
 valvulaire mitral, 486
 Proleukin, 220
 Prolidase, déficit en, **998**
 Promacta, 154
 Promégestone, 299
 Prométhazine, 56, 193
 Propacétamol, 271, 389
 Propafénone, 44, **300**
 Propécia, 213
 Propériciazine, 257
 Propine, 105
 Propiocrine, 241
Propionibacterium, 1546
 Propofol, **301**
 Propranolol, **211**, 380, 387, 397
 Propylène glycol, intoxication par
 le, 1307
 Propylthiouracile, 67
 Proracyl, 67
 Prostacycline, **301**
 Prostaglandines, **302**
 Prostate
 adénome de la, **897**
 cancer de la, **896**
 thermothérapie, **335**
 Prostatite aiguë, **901**
 Prostigmine, 255
 Prostine, 399
 E2, 302
 VR, 302
 Protamine, **303**
 Proteact, 186
 Protection des biens, mesure de,
 1220
 Protéine(s)
 d'adhésion des neutrophiles,
 686
 C, **303**
 – déficit en, 1612
 plasmatiques, pertes digestives,
 1675
 Protéine(s) (*suite*)
 S, déficit en, 1612
 sériques, 1779
 Protéinose alvéolaire, **536**
 Protéinurie, **846**, 1782
 de Bence-Jones, 847
 orthostatique, **847**
 Protelos, 324
 Protenplus Drink, 434
Proteus, 1545
 septicémie à, 790
 Protexel, 303
 Prothiaden, 48
 Prothrombine, 153
 mutation 20210, 1613
 taux de, 1611
 Protidémie, 1779
 Protiréline, **303**
 Protopic, 329
 Protoporphyrie érythropoïétique,
 1052
 Protoxyde d'azote, **304**
 Provames, 264
Providencia, 1545
 Providextra, 435
 Proxalyoc, 59
 Prozac, 51, 379, 394
 Prune-Belly, syndrome de, 1446
 Prurigo strophulus, **1038**
 Prurit, 1025, **1062**
 anal, **611**
 vulvaire, **1333**
 Pseudo-adréno-leucodystrophie
 néonatale, 995
 Pseudo-goutte, 1119
 Pseudo-hermaphrodisme masculin,
 1356
 Pseudo-hypoparathyroïdie, **928**
 Pseudo-maladie périodique, 1098
Pseudomonas, 1545
 Pseudo-myxome
 des cordes vocales, 1475
 péritonéal, **624**
 Pseudo-obstruction
 aiguë du côlon, 574
 intestinale, **574**
 – chronique, 575
 Pseudo-pelade, 1083
 Pseudo-polyarthrite rhizomélisque,
 1102
 Pseudo-puberté précoce, 935
 Pseudo-xanthome élastique, **998**,
 1016
 Pseudo-Zellweger, 995
 Psilocybine, 1251

Psittacose, **783**
 Psoralène(s), 284, **304**
 Psoriasis, **1031**
 Psychasthénie, 1245
 Psychose
 délirante aiguë, **1231**
 hallucinatoire chronique, 1235
 maniaco-dépressive, 1228
 Psychosomatiques, troubles, 1241
 Psyllium Langlebert, 233
 PTA, 152
 PTH, 186
 Ptyalisme, 1530
 Puberté précoce, **935**
 vraie, **935**
 Puisolith, 240
 Pullulation microbienne du grêle, 580
 Pulmicort, 113
 Puregon, 187
 Purinéthol, 244
 Purpura(s), 673
 fulminans, 791
 hyperglobulinémique, 734
 non plaquettaire, 675
 rhumatoïde, **734**
 sénile, 734
 thrombopénique, auto-immun, **732**
 thrombotique thrombocytopénique, 731
 vasculaires, **734**
 Pursennide, 232
 Pustules, **1054**
 folliculaires, 1054
 non folliculaires, 1055
 Pustulose(s)
 amicrobiennes, 1055
 exanthématique aiguë généralisée, 1056
 mycosiques, 1055
 varioloforme de Kaposi-Juliusberg, 1042, 1044, 1055
 Puvathérapie, 284, **304**
 Pycnodysostose, **1118**
 Pyélonéphrites
 aiguës, **868**
 chroniques, 864
 Pyocéfal, 93, 400
 Pyocholécyste, 658
 Pyoderma gangrenosum, 1059
 Pyostacine, 328
 Pyrantel, embonate de, **305**
 Pyrazinamide, **305**

Pyréthrinoïdes, intoxication par les, 1308
 Pyridinolines urinaires, **1709**
 Pyridones, 55
 Pyridostigmine, **305**
 Pyridoxine, 366
 Pyréméthamine, **305**, 325
 Pyrophobie, 1238
 Pyropoïkilocytose, 691
 Pyruvate, 1779
 kinase, déficit en, 698
 Pyrvinium, embonate de, **306**

Q

Q fever, 805
 Qinghaosu, 63
 QT, intervalle, 1630
 Quadrasa, 245
 QuantiFERON, 1562
 Queensland, fièvre du, 805
 Questran, 98
 Quetelet, indice de, 960
 Queyrat, érythroplasie, 1519
 Quinagoline, **306**
 Quinapril, 208
 Quinidine, intoxication par la, 1276
 Quinimax, 376
 Quinine, 62, 253, **306**, 376
 intoxication par la, 1276
 Quinoforme, 306, 376
 Quinolones, **307**
 Quitaxon, 48

R

Rabéprazole, 210
 Rachicentèse, 291
 Rachitisme(s)
 commun, **1107**
 par fuite tubulaire rénale du phosphore, 1108
 hypophosphatémique lié à l'X, 865
 vitamino-dépendants (pseudo-carenciels), 1107
 vitamino-résistants, **1107**
 Radiculite (HSV, VZV), diagnostic virologique, 1573
 Radiculographie, **1718**
 Radiodermites, 1067
 Radioéléments, 140
 Radiofer, cinétique du, 1613

- Radiofréquence, ablation transcutanée par courant de, **3**
- Radiographie thoracique, **1643**
- Radio-isotopes, 140
- Radiologie interventionnelle, **1760**
- Radiomucite, 1526
- Radiothérapie, **307**
- cervico-faciale, complications buccales de la, **1526**
 - ciblée, 309
 - métabolique, 309
 - par voie externe, 308
- Radium, irradiation par le, 1325
- Rafton, 113
- Rage, **784**
- vaccin, 355
- Raloxifène, **309**
- Raltégravir, 382
- Ramipril, 208
- Ramollissements médullaires, **1188**
- Randall, syndrome de, 727
- Raniplex, 399
- Ranitidine, 213
- Rapamune, 209, 384
- Rapifen, 31
- Rapilysin, 11
- Rapport ventilation/perfusion, 1652
- Rate, rupture de, 1151
- Rathke, tumeur de la poche de, 915
- Raynaud, phénomène de, **502**
- Rayons ultraviolets, **309, 322**
- Réaction du greffon contre l'hôte, **729, 1529**
- Réaldiet, 437, 438
- Réanimation
- des équilibres vitaux, **1329**
 - du nouveau-né, **1409**
- Rebetol, 312
- Rebif, 219
- Récepteurs
- alpha-adrénérgiques, inhibiteurs des, **210**
 - bêta-adrénérgiques, inhibiteurs des, **211**
 - 5-HT, agonistes des, **15**
 - H₁, antagonistes des, 56
 - H₂, inhibiteurs des, **213**
- Recklinghausen
- maladie de, 1026, 1066
 - ostéose de, 926
- Recombinante, 150
- Rectocèle, 1337
- Rectocolite hémorragique, **588**
- Reed, syndrome de, 1070
- Rééducation vésico-sphinctérienne, **310**
- ReFacto, 150
- Réflexe(s), **1155**
- acoustico-facial, 1749
 - stapédien, 1749
- Refludan, 235
- Reflux
- gastro-œsophagien, **553**
 - du nourrisson, 1453
 - vésico-rénal, **903**
- Refsum, maladie de, 995, **1201**
- Régime. *Voir aussi* Diététique
- de l'hypercholestérolémie, 453
 - des hyperlipoprotéïnémies, **453**
 - de l'hypertriglycéridémie, 454
 - limité en sodium, **450**
 - de restriction énergétique, **454**
 - sans gluten, **456**
- Régurgitations alimentaires simples, 1453
- Rein
- artificiel, 182
 - cancer
 - chez l'adulte, **894**
 - chez l'enfant, 895 - en éponge, 864
 - kystes du, **895**
 - du myélome, **860**
 - plaie du, 1151
 - polykystique, 868
 - traumatisme du, **904**
 - des vascularites, **858**
- Reiter, syndrome de, 1103
- Relafact LH-RH, 178
- Relenza, 371
- Relpax, 15
- Remak, syndrome de, 1210
- Remicade, **14, 402**
- Rémifentanyl, 31
- Rendu-Osler-Weber, maladie de, 1023, 1465
- Rénine
- active, **1680**
 - plasmatique, 1698
- Renitec, 208
- Rennie, 42
- Renutryl, 434
- Réopro, 38
- Répaglinide, 194, 195, 388
- Repevax, 353
- Réplagal, 13
- Rescueflow, 127
- Réserve alcaline, 885
- Résidu post-mictionnel, 899

- Résines échangeuses d'ions, **310**
 Résistance globulaire osmotique, **1608**
 Resource, 433-435
 Respirateurs, 362
 Respiration artificielle, 361
 Restorvol, 25
 Retacnyl, 311
 Retard
 de croissance intra-utérine, 1398
 pubertaire simple, 1356
 de résorption de liquide alvéolaire, **1421**
 Rétention
 aiguë d'urine, **900**
 incomplète d'urines, **899**
 Rétéplase, 11
 Réticulocytes, numération des, **1603**
 Réticulo-endothéliose leucémique, 716
 Réticulo-histiocytose multicentrique, **1104**
 Réticulosarcome indifférencié, 1113
 Retin A, 311
 Rétinite(s)
 infectieuses, 1492
 nécrasante
 – à cytomégalovirus, 1492
 – à herpès virus, 1492
 Rétinoblastome, 968
 Rétinoïdes, **311**
 Rétinol, 311, 365
 Rétinopathie(s)
 diabétique, **1507**
 hypertensive, **1508**
 médicamenteuses, **1508**
 Rétrécissement
 aortique, **483**
 – valvulaire, 490
 mitral, **485**
 pulmonaire valvulaire, 490
 tricuspide, 487
 Rétrognathie, 1514
 Retrovir, **64**, 382
 Rétrovirus, infection à, **774**
 Réviparine, 184
 Revlimid, 235
 Revolade, 154
 Reyataz, 381
 Reynolds, syndrome de, 644
 Rhabdomyolyse, 848
 Rhabdomyosarcome gastrique, 573
 Rhésus, système, 1618
 Rhinathiol, 146
 Rhinopharyngites aiguës, **1469**
 Rhinopharynx, cancer du, **1474**
Rhizopus, infection à, 838
 Rhophylac, 203
 Rhumatisme
 de l'acné conglobata, **1103**
 articulaire aigu, **1097**
 à hydroxyapatite, **1120**
 inflammatoire des ceintures, 1102
 palindromique, **1102**
 psoriasique, **1101**
 Rhume
 des foin, **1467**
 de hanche, 1095
 Riamet, 73
 Ribavirine, 68, **312**
 Riboflavine, 366
Richettsia rickettsii, infection à, 811
 Richner-Hanhart, syndrome de, 978
 Richter, syndrome de, 715
Rickettsia, 1546
 africæ, infection à, 812
 conori, infection à, 812
 prowazecki, infection à, 810
 typhi, infection à, 811
 Rickettsies, 1546
 Rickettsioses, **810**
 sérologie des, **1562**
 Riedel, maladie de, **922**
 Rifadine, **313**, 380, 401, 516
 Rifampicine, **313**, 380, 386, 394, 396, 401
 Rifamycine, 105
 Rifater, **313**, 380
 Rifinah, **313**, 380
 Riley-Day, syndrome de, **1206**
 Rilmenidine, 57
 Rilutek, 314
 Riluzole, **314**
 Rimactan, 313
 Rimantadine, 24
 Rimifon, **226**, 376, 516, 517
 Ringer-lactate, solution de, **314**
 Rinurel, 397
 Risdall, syndrome de, 730
 Risédronate, 83
 Risordan, 350
 Risperdal, 257, 258, 378
 consta, 259
 Rispéridone, 257, 259, 378
 Ritonavir, **65**, 382
 Ritter-Lyell, syndrome de, 1053
 Rituximab, 176, **314**

- Rivastigmine, **315**
 Rivolith, 240
 Rivotril, **101**, 374
 Rizatriptan, 15
 Roaccutane, **311**, 392
 Rocaltrol, **368**, 384
 Rocéphine, **93**, 400
 Rocuronium, 115
 Roféron-A, 218
 Roger, maladie de, 491
 Rohypnol, 193, 377
 Rokitansky-Kuster, syndrome de, 1356
 Romberg, maladie de, 1535
 Romiplostim, 154
 Ropivacaine, 33, 34, 383
 Rosacée, 1054
 Rosenthal, maladie de, 676
 Roséole
 infantile, 767
 syphilitique, 1090
 Rosoxacine, 165
 Rosuvastatine, 321
 Rotarix, 355
 Rotateq, 355
 Rotavirus, diagnostic virologique, 1576
 Rothmund, syndrome de, 1069
 Rotor, syndrome de, 651
 Rougeole, **786**
 diagnostic virologique, 1584
 éviction scolaire, 744
 vaccin, 354
 Rouget, **787**
 Rovamycine, **241**, 399
 Rowasa, 245
 Roxithromycine, 241
 RPR, 1558
 RT-PA, 11
 Rubéole, **788**
 congénitale, 1441
 diagnostic virologique, 1584
 éviction scolaire, 744
 et grossesse, **1404**
 vaccin, 354
 Rudivax, 354
 Rulid, 241
 Ruminations, 1239
 Rupture
 intrapéritonéale d'un viscère creux, **1152**
 prématurée des membranes, **1394**
 du tendon d'achille, **1148**
- Rythme
 cardiaque fœtal, enregistrement du, **1735**
 réciproque, **476**
 Rythmodan, 44, 133, 379
 Rythmol, 44, 300
- S**
- Sabin et Feldman, test de, 1624
 Sabril, 364
Saccharomyces boulardii, **316**
 Saccoradiculographie, **1711**
 Saignée, **316**
 Saignement digestif occulte, **542**
 Saizen, 187
 Salagen, 318
 Salazopyrine, **327**, 380
 Salbutamol, 80
 Salicylés, intoxication par les, **1284**
 Salmétérol, 397
Salmonella, 1545
 enterica, infection à, 767
 Salmonelles, intoxication par les, 1318
 Salmonelloses, **788**
 sérologie des, **1560**
 Salpingite, 1346
 tuberculeuse, **1348**
 San Filippo, maladie de, 992
 Sandimmun, **99**, 376
 Sandoglobuline, 201
 Sandostatine, 319
 Sang, **1771**
 fœtal, prélèvement de, **1738**, 1770
 gaz du, 1653
 recherche
 – de parasites dans le, **1622**
 – de virus dans le, 1568
 dans les selles, recherche du, 1675
 Sanmigran, 61
 SaO₂, 1653, 1777
 Sapolan, **316**
 Saquinavir, 65, 382
 Sarcoïdes, 1058
 Sarcoïdose, **1019**
 Sarcome(s)
 du col utérin, **1340**
 du corps utérin, **1343**
 d'Ewing, **1113**
 de Kaposi, 756
 ostéogénique, **1112**

- Saturnisme, 1314
 Sauvegarde de justice, 1220
 Savarine, 63, 300
 Saxitoxine, intoxication par la, 1318
 Scabiose, 1063
 Scalènes, syndrome des, 1130
 Scandicaïne, 383
 Scandishake, 436
 Scanner, 1684, 1755
 crânien, 1713
 multi-coupe cardiaque, **1637**
 rachidien, 1713
 Scanographie, 1755
 Scarlatine, **788**
 Schatzki, anneau de, 543
 Scheie, maladie de, 990, 992
 Scheuermann, maladie de, 1095
 Schiller, test de, 1723
 Schirmer, test de, 1499
 Schistosomiase(s), 628, **830**
 Schönlein-Henoch, syndrome de, 734
 Schwachman, syndrome de, 679
 Schwannome
 de l'acoustique, **1169**
 gastrique, 573
 vestibulaire, 1482
 Schwartz-Bartter, syndrome de, **916**
 Sciatiques, inflammatoires, **1129**
 Scilliroside, intoxication par le, 1281
 Scintigraphie(s)
 cardiaque, 1640
 au ⁷⁷Ga, 1646
 médullaire, 1614
 osseuse, **1711**
 pulmonaires, 1646
 rénale, **1687**
 salivaire, **1752**
 splénique, 1614
 au technétium 99m, 1676
 thyroïdienne, 1694
 Sclérite, 1009
 Sclérodermie
 en plaques, 1068
 systémique, **1004**
 Sclérose(s)
 combinée de la moelle, **1189**
 cutanées, **1067**
 hépato-portale, 628, **648**
 latérale amyotrophique, **1194**
 en plaques, **1189**
 primitives circonscrites, 1068
 secondaires, 1067
 tubéreuse de Bourneville, 1215
 Scoliose, **1096**
 Scorbut, **964**
 Score
 APACHE, 1267
 d'Appgar, **1410**
 Scorpions
 exotiques, envenimation par, 1322
 français métropolitains, envenimation par, 1322
 Scotch-test, 1621
 Secnidazole, **316**
 Secnol, 316
 Sécrétion(s)
 gastro-pancréatiques, exploration des, **1672**
 nasales ou trachéo-bronchiques, recherche de virus dans les, 1567
 pancréatique, exploration de la, 1672
 pharyngées, recherche de virus dans les, 1567
 Sectral, 211, 379
 Séglor, 61, 130
 Segmentation pulmonaire, 1645
 Sein
 abcès du, 1406
 adénome(s) du, 1361
 adiponécrose du, 1363
 cancer du, **1364**
 crevasses du, 1406
 inflammatoire, 1364
 kyste du, 1362
 lipome du, 1363
 lymphangite du, 1406
 poly-adénomatoze du, 1363
 Seldinger, méthode de, 1758
 Sélégiline, **316**
 Sélénium, sulfure de, **328**
 Selle(s)
 examen des, **1621, 1675**
 recherches de virus dans les, 1567
 turcique vide, **915**
 Seloken, 211
 Sels Bouillet, 450
 Selsun, 328
 Semi-lunaire
 luxation du, 1141
 ostéonécrose du, 1115
 Séminomes testiculaires, 898
 Senior-Löken, syndrome de, 866
 Sénokot, 232
 Septicémies, **789**

- Septivon, 65
 Sérécór, 44, **190**, 379
 Séresta, 70, 378, 394
 Sérodiagnostic(s), 1556
 de Martin et Pettit, 1559
 en virologie, **1572**
 de Widal et Félix, 1560
 de Wright, 1561
 Sérologie
 des infections génitales à *chlamydia trachomatis*, **1557**
 syphilitique chez l'Africain, interprétation, 1559
 Seroplex, **51**, 379
 Seropram, **51**, 379
 Sérotonine, inhibiteurs de recapture sélectifs de la, 50
 Serpents d'Europe, envenimation par, 1323
Serratia, 1545
 Sertaconazole, 55, 198
 Sertraline, 51
 Sérums
 antilymphocytaires, 175
 hétérologues, 175
 Sétrons, **317**
 Sever, maladie de, 1095
 Sevestre et Jacquet, dermatite papulo-érosive de, 1462
 Sévoflurane, 36
 Sévorane, 36
 Sévrédol, 41
 Sexe fœtal
 diagnostic de, 1769
 sur sang maternel, détermination du, **1738**
 Sézary, maladie de, 680, 722, 1088
 Sharp, syndrome de, 1005
 Sheehan, syndromes de, 653, 862, 914, 1358, 1367
Shigella, 1545
 infection à, **774**
 Shigelles, intoxication par les, 1318
 Shit, 1250
 Shulman, syndrome de, **1005**
 Shunt
 artérioveineux, 160
 droit-gauche anatomique, 1654
 Shy et Drager, syndrome de, **1205**
 Sialagogues, **318**
 Sialoendoscopie, 1752
 Sialographie, 1752
 Siamois, diagnostic prénatal, 1736
 Sibélium, 61
 SIDA, 752
 Sidérophiline, 1615, 1779
 Siegal-Cattan-Mamou, maladie de, 1018
 Sifrol, 295
 Signe(s)
 d'Argyll Robertson, **1187**
 de Campbell-Thomson, 1149
 de Darier, 1040
 de Dupuytren, 1444
 de Koplik, 787
 de Trendelenburg, 1444
 Sildénafil, intoxication par le, 1276
 Silkis, 368
 Simonin, méthode de, 1618
 Simulation, 1242
 Simulect, 176
 Simvastatine, 321
 Sinemet, 136
 Sintrom, 68, 69
 Sinusites
 aiguës, **1468**
 chroniques, **1468**
 Sipple, syndrome de, 939
 Sirolimus, 209, 384
 Sismothérapie, 139
 Sitagliptine, **194**, 389
 Sitostérolémie, **959**
 Sjögren-Larsson, syndrome de, 1031
 Skelid, 82
 Skénan, 41, 383
 Sluder, syndromes de, 1166
 Sly, maladie de, 992
 Smecta, 270, 399
 Sneddon, syndrome de, 1007, 1030
 Sodium
 bicarbonate de, **81**
 chlorure de, **97**
 fluorure de, **166**
 Sodoku, **794**
 Solanées, 47
 Solaraze, 58
 Solian, **28**, 255, 256
 Solubacter, 65
 Soludactone, 134, **320**, 321
 Soludécadron, **125**, 399
 Solu-Médrol, 114
 Solupred, **113**, 399
 Solutés de réhydratation, **431**
 Solution(s)
 antiseptiques, 342
 de Fordtran, 234
 de Lugol forte, 225
 Soluvit, 19
 Somatoformes, troubles, 1241

- Somatostatine, **318**
 analogues de la, 319
- Somatuline LP, 319
- Sommeil
 apnées du 528
 maladie du, 834
 troubles du, 1261
- Son de blé, **319**
- Sondalis, 437
- Sonolith, 239
- Sonotrod, 240
- Soprol, 211
- Sorafenib, 215
- Sorbitol, 233, **320**
- Sorbostyl, 233
- Soriatane, **311**, 392
- Sotalex, 44, 211, 380
- Sotalol, 211, 380
- Soude, intoxication par la, 1308
- Souffrance cérébrale néonatale, 1436
- Southern, méthode de, 1768
- Spagulax, 233
- Spasfon, 66
- Spasmes
 épileptiques du nourrisson, 1461
 en flexion, **1179**
- Spasmophilie, 927
- Spasmopriv, 66
- Spatules de Thierry, 1384
- Spéciafoldine, 8
- Spectinomycine, 26, **320**
- Spectroscopie IRM cérébrale, 1713
- Sperme, 1702
- Spermicides, 112
- Spermogramme, 1702
- Sphérocytose héréditaire, **690**
- Sphinctérotomie, 141
- Spina bifida, **1216**
 diagnostic prénatal, 1736
- Spiramycine, 241
- Spirillum morsus mure*, infection à, 794
- Spirochètes, 1546
- Spirochètoses, 776
- Spiroctan, 134
- Spiroctazine, 320
- Spirolactone, 320
- Spirolept, 355
- Spirolactone, 134, **320**, 387
- Spironone, 134
- Spitz, nævus de, 1071
- Splénomégalie, **685**
 myéloïde, **712**
- Spondylarthrite ankylosante, **1100**
- Spondylodiscites infectieuses, **1131**
- Spondylose rhizomélique, 1100
- Sporanox, 55, 227, 381
- Sporiline, 54
- Spotof, 9
- Sprue
 tropicale, **579**
 non tropicale, 577
- Sprycel, 214
- Stablon, 51
- Stagid, 194
- Stalevo, 136, 141
- Stamaril unidose, 355
- Staphylococcie maligne de la face, 792
- Staphylocoque(s), 1545
 intoxication par les, 1318
 sensibilité aux antibiotiques, 1565
 septicémie à, **792**
- Statines, **196**, **321**
- Stavudine, 64, 382
- Stéatose
 hépatique aiguë de la grossesse, **653**
 et stéato-hépatite non alcooliques, **641**
- Stédiril, 107, 111
- Steele-Richardson, maladie de, 1181
- Steinbrocker, syndrome de, 1123
- Steinert, maladie de, 937, **1209**
- Stein-Leventhal, syndrome de, 1358
- Stelara, 352
- Stem cell factor*, 155
- Stemgen, 155
- Sténose
 des artères rénales, 497
 duodénale, diagnostic échographique, 1736
 hypertrophique du pylore, 1454
 isthmique de l'aorte, 1426
 œsophagienne, 554
 pulmonaire, **1426**
- Stenotrophomonas*, 1545
- Stent, 37
- Sterdex, 104
- Stérilet, 112
- Stérilisation, **322**
 contraceptive, 112
- Stérilité(s)
 du couple, **1366**
 féminines, 1366
 inexplicables, 1370
 masculine(s), **906**, 1368

- Sternberg, cellule de, 717
 Stérogyl, 368, 384
 Stevens-Johnson, syndrome de, **1054**
 STH, 187
 Still, maladie de, 1098
 chez l'adulte, **1022**
 Stilnox, 193, 377
 Stimulateur cardiaque, **323**
 Stimu-LH, 178
 Stimu-TSH, 303
 Stomatite(s)
 bulleuses et érosions post-bul-
 leuses, **1521**
 érythémateuses, 1518
 herpétique, **1520**
 vésiculeuses et érosions post-
 vésiculeuses, **1520**
 Stomatocytose, 691
 Stomatodynies, 1534
 Stomatostatine UCB, 318
 Strabisme
 concordant, **1510**
 paralytique, **1511**
 Streptase, 324
Streptobacillus moniliformis, septi-
 cémie à, **793**
Streptococcus pyogenes, infection à,
 766
 Streptocoque(s), 1545
 A
 – éviction scolaire, 745
 – sensibilité aux antibiotiques,
 1565
 – sérologie des, **1560**
 B, infection materno foetale à,
 1403
 hémolytique, septicémie à, **793**
 septicémie à, **793**
 viridans, septicémie à, **793**
 Streptokinase, **324**
 Streptomycine, **385**, 396
 Streptozotocine, **261**, 386
 Stresam, 71
 Striadyne, 351, 399
 Stries de Whickham, 1039
 Stromectol, 228
 Strongyloïdose, 817
 Strontium, ranélate de, **324**
 Structovial, 365
 Strümpell-Marie, maladie de, 1100
 Strychnine, intoxication par la, 1308
 Sturge-Weber-Krabbe, angiomasose
 de, 1214
 Subcuvia, 201
 Subutex, 86, 397
 Succicaptal, 7
 Succimer, 7
 Succinylcholine, 115
 Succinyl-CoA-transférase, déficit en,
 984
 Sucralfate, **325**
 Sudeck-Leriche, syndrome de, 1123
 Sueur, **1785**
 Sufenta, 31
 Sufentanil, 31
 Sujet âgé dénutri, diététique du, **451**
 Sulbacam, 274
 Sulfadoxine, 325
 Sulfadoxine-pyriméthamine, 63, **325**
 Sulfaméthoxazole triméthoprime,
 326, 380, 385, 396
 Sulfamide(s), 194, **325**, 326
 hypoglycémiants, 195
 intoxication par les, 1276
 Sulfapyridine, 380
 Sulfarlem, 52
 Sulfasalazine, **327**, 397
 Sulfate(s)
 inorganiques, 1779
 de magnésium, **327**
 Sulfure de sélénium, **328**
 Sulindac, 58
 Sulpiride, 255, 257, **328**, 397
 Sulprostone, 302
 Sumatriptan, 15
 Sunitinib, 215
 Suprane, 36
 Suprefact, 178
 Surdité(s), **1480**
 brusque, **1481**
 mixtes, 1745
 de perception, 1745
 de transmission, 1745
 verbale, 1163
 Surface corporelle, **1791**
 Surfanios, 322
 Surgam, 58
 Surgestone, 299
 Surgicel, 148
 Surmontil, 48
 Surquina, 306, 376
 Surrénales
 exploration fonctionnelle des,
 1696, 1698
 hyperplasie
 – bilatérale des, 931
 – congénitale des, 1358
 insuffisance des, 929
 tumeurs des, **931**

Surveillance de la grossesse, 1372
 Surviméd OPD Fresenius Kabi, 438
 Sustiva, 64
 Sutent, 215
 Sutton, périadénite de, 1522
 Sweet, syndrome de, **1058**
 Sycosis, 1054
 trichophytique, 1084
 Sympathoblastome, 1170
 Synacthène, 185, 186
 test au, 1731
 Synagis, 203
 Synarel, 178
 Syncortyl, 127, 399
 Syndrome(s)
 acromélagien, 1319
 d'activation macrophagique, **730**
 algiques de la face, **1534**
 algo-dysfonctionnel de l'articulation temporo-mandibulaire, **1533**
 aménorrhée-galactorrhée, **915**
 angine-infarctus pulmonaire, 772, 791
 des antiphospholipides, **1007**
 des antisynthétases, **1004**
 des apnées du sommeil, **528**
 de l'artère poplitée piégée, **500**
 autistique, 1232
 de brady-tachycardie, 476
 du canal
 – carpien, **1210**
 – lombaire étroit, **1130**
 de la ceinture scapulaire, 1209
 cholinergique, 1319
 de colonisation bactérienne chronique du grêle avec malabsorption, **580**
 coprinien, 1320
 CREST, 1004
 de défibrination, **738**
 du défilé
 – costo-claviculaire, 1130
 – thoraco-brachial, **499**
 délirant(s), 1232
 – chroniques, **1234**
 de dépendance, 1255
 dissociatif, 1232
 de douleur psychogène, 1241
 drépanocytaires, **695**
 dysentérique aigu, **546**
 d'ensevelissement, 1154
 épaule-main, 1123
 de fatigue chronique, 1241

Syndrome(s) (*suite*)
 de féminisation testiculaire, 1356
 gyromitrien, 1320
 des hamartomes multiples, 1072
 HELLP, 1396
 hémolytique et urémique, **861**
 hémorragique(s), **1428**, 1528
 – néonatal, **1428**
 hyperéosinophilique, **1023**
 hyper IgD, **1098**
 immunodéficitaire acquis, **752**
 – dépistage, 757
 – prophylaxie, 756
 – traitement, 758
 d'imprégnation, 1255
 d'insuffisance iléale, **582**
 de l'intestin irritable, **599**
 de la jonction pyélo-urétérale, **902**
 des langes bleus, 848
 lésionnel, 1187
 du ligament arqué médian, **500**
 lymphoprolifératif avec auto-immunité, **729**
 de malabsorption, **551**
 médiastinaux, **506**
 métabolique, **959**
 microdélétionnels, 970
 mononucléosique(s), 680
 – diagnostic virologique, **1577**
 muscarinien, 1319
 myco-atropinien, 1319
 narcotinique, 1321
 néphritique aigu, **854**
 néphrotique(s), **854**
 – familiaux, **855**
 – à lésions glomérulaires minimes, 855
 neuro-anémique, 1189
 oculo-urétéro-synovial, 1103
 orellanien, 1320
 des ovaires micropolykystiques, 1358
 parkinsoniens, **1182**
 – « atypiques », **1181**
 paxillien, 1320
 phalloïdien, 1319
 polyalgique idiopathique diffus, **1126**
 polyarticulaires d'évolution prolongée, 1093
 polyuro-polydipsique, 1692
 de pré-excitation, 477
 préleucémiques, 705

- Syndrome(s) (*suite*)
 pré-menstruel, **1353**
 proximien, 1319
 radiculaires cervicaux, 1210
 du releveur, 616
 résinoïdien, 1320
 RS3 PE, **1100**
 sapho, **1104**
 des scalènes, 1130
 schizophréniques, **1231**
 sérotoninergique, 52, **1285**
 sous-lésionnel, 1187
 sudorien, 1319
 sympathalgique, 1211
 thalassémiques, 669
 transfuseur transfusé, 1382
 triple de Gougerot, 1058
 vasculo-rénal de la grossesse, 1396
 de virilisation, 1351
 du X fragile, 970, 1356
- Synédil, 257, **328**
 Synergistines, **328**
 Synoviale, 365
 biopsie de la, **1708**
 Synovialome bénin, 1124
 Synoviorthèse, **329**
 Synovite
 transitoire de la hanche des enfants, **1095**
 villonodulaire pigmentée, **1124**
- Syntocinon, 262
 Synvisc, 365
 Syphilides
 papuleuses, 1090
 tuberculeuses, 1081
- Syphilis, **1089**
 congénitale, 1090, 1559
 endémique, 800
 gastrique, 569
 nerveuse, **1185**, **1186**
 oculaire, 1501, 1509
 sérologie de la, **1558**
 et VIH, 1559
- Syngomyélie, **1193**
 Système
 HLA, 1587
 international d'unités, **1787**
- System, 264
- T**
- Tabagisme, manifestations hématologiques du, **689**
- Tabès, **1186**
 Tableaux des maladies professionnelles, **1539**
 Tacalcitol, 368
 Tache mongolique, 1071
 Tachycardie(s)
 atriales, **475**
 paroxystique, 476
 ventriculaires, **478**
- Tacrium, 115
 Tacrolimus, **329**, 376
- Taenia*
multiceps, tæniasis à, 815
saginata, tæniasis à, **814**
serialis, tæniasis à, 815
solium, tæniasis à, **814**, 815
- Tagamet, 213
 Tahor, 321
 Takayasu, maladie de, **1011**
 Taketiam, 93
 Tako-Tsubo, syndrome de, 494
 Taloxa, 156
 Tamarine, 232
 Tamiflu, 267
 Tamik, 61, 130
 Tamofène, 330
 Tamoxifène, **330**
 Tamponnade, 489
 Tamsulosine, 210
 Tanatril, 208
 Tangier, maladie de, **988**
 Tarceva, **214**, 523
 Tardyféron, 158
 Tareg, 39
 Targocid, **331**, 375
 Targretin, 311
 Tartre, 1513
 Tasigna, 214
 Tasmar, 340
 Taux sanguins des médicaments, **373**
- Taxanes, **330**
 Taxol, 330
 Taxotere, 330
 Tay-Sachs, maladie de, 1769
 Tazarotène, 311
 Tazocilline, 274
 Téatrois, 188
 Tégéline, 201
 Tégréto, **89**, 374, 392
 Téicoplanine, **331**, 375, 385, 402
 Teigne
 éviction scolaire, 745
 favique, 1084
 inflammatoire, 1084
 tondante, 1084

- Télangiectasie héréditaire, **1023**, 1465
 Télécobalthérapie, 308
 Telfast, 56
 Telmisartan, 39
 Témazépam, 193
 Temerit, 211
 Téresta, 70, 258, 378
 Temgésic, 40, 397
 Témodal, 331
 Témzolomide, **331**
 Temps
 de céphaline
 – activée, **1610**, 1772
 – allongement du, 676
 – kaolin, **1610**
 de Quick, **1611**, 1772
 – allongement du, 676
 de saignement, **1610**, 1772
 – allongement du, 675
 de thrombine, **1611**, 1772
 Ténectéplase, **331**
 Teneur globulaire moyenne en hémoglobine, 1602
 Téniposide, **332**
Tennis elbow, 1126
 Ténofovir disoprostil, 382
 Ténormine, 211
 Ténoxicam, 59
 Tensioactifs
 anioniques, intoxication par les, 1308
 cationiques, intoxication par les, 1309
 non ioniques, intoxication par les, 1309
 Tenstaten, 134
 Térallithe, **238**, 375
 Tératome
 sacroccocygien, diagnostic prénatal, 1736
 testiculaire, 898
 Tératospermie, 1370
 Terbinafine, 55, **332**
 Terbutaline, 80, 389
 Tercian, 256, 258, 378
 Térébinthine, intoxication par la, 1309
 Tergynan, 54
 Terlipressine, **333**
 Terlomexin, 198
 Terme
 calcul du, **1371**
 dépassement de, **1386**
 Tersigat, 47
 Tertatolol, 211
 Test(s)
 d'Apt, 1429
 au carmin, 1671
 de Coombs, 1619
 au D-glucose, 1674
 au D-xylose, 1673
 à l'eau, 1693, 1698
 de Farr, 1002
 de Guthrie, 977
 hépatiques, **1659**
 de Hühner, 1702, 1727
 de Kleihauer, 1427
 au lactose, 1674
 de Nelson, 1558
 d'obstruction bronchique, 1651
 de pénétration de la glaire in vitro, 1702
 post-coïtal, **1727**
 de provocation bronchique, 1651
 respiratoire(s)
 – à l'hydrogène, 1673
 – au lactulose, 1671
 de Risser, 1096
 de Schilling, 1673
 de surcharge hydrique, 1693
 ventilatoires, 1647
 Testicule
 cancer du, **898**
 ectopie du, 907
 endocrine, exploration du, **1701**
 exocrine, exploration du, **1702**
 torsion du, **908**
 Testopatch, 32
 Testostérone, 32
 Tétanie, **927**
 Tétanos, **794**
 vaccin, 353
 Tétracaïne, 33
 Tétrachloréthylène, intoxication par le, 1309
 Tétrachlorure de carbone, intoxication par le, 1309
 Tétragynon, 111
 Tétrahydrocannabinol, 1250
 Téralogie de Fallot, 492, 1426
 Térallisal, 116
 Tétravac acellulaire, 353
 Tétrazépam, 253
 Tétrodontoxine, intoxication par la, 1318
 Teveten, 39
 Texodil, 93

- Thais, 264
 Thalassémies, **692**, 694
 Thalidomide, **333**
 Thallium
 201, scintigraphie au, 1640
 intoxication par le, 1310
 Théophylline, **334**, 375, 389, 397
 intoxication par la, 1276
 Théprubicine, 41
 Théralène, 56, 193
 Thermothérapie prostatique, **335**
 Thevenard, maladie de, 1062, 1202
 Thiamine, 366
 Thiazides, 387
 Thiazidiques, 135
 Thiocolchicoside, 253, 396
 Thioguanine, **335**
 Thiopental, **335**, 375
 Thiophénicol, 280
 Thiophosphamide, **336**
 Thiosulfate de sodium, **336**
 Thiotépa, 336
 Thomsen, maladie de, **1208**
 Thoracanthèse, 292
 Thoracoscopie, **1656**
 Thost-Unna, maladie de, 1082
 Thrombasthénie de Glanzmann, 675
 Thrombine, temps de, **1611**
 Thrombo-angéite de Buerger, **499**
 Thrombocytémie essentielle, **714**
 Thrombocytopénie induite par
 l'héparine, **740**
 Thrombocytoses, 677
 Thrombolyse, **337**, 466, 501, 1173
 Thrombolytiques, **337**, 387
 Thrombopathie(s)
 constitutionnelles, 675
 par défaut d'adhésion du colla-
 gène, 675
 du « pool vide », 675
 Thrombopénie, 674
 néonatale, **1430**
 Thrombophilie(s), 503
 constitutionnelles, **740**
 exploration d'une, **1612**
 Thrombophlébite(s), **503**
 cérébrales, **1175**
 septique, 789
 Thrombose
 artérielle mésentérique aiguë,
 617
 portale, **655**
 de la veine mésentérique supé-
 rieure, **620**
 Thromboxane synthétase plaquet-
 taire, déficit en, 675
 Thymorégulateurs, **337**
 Thyréostimuline, exploration de la,
 1690
 Thyrocalcitonine, **338**, 1695, 1786
 Thyrogen, 338
 Thyroglobuline, 1695, 1786
 Thyroïde
 adénome toxique de la, **919**
 cancer de la, **924**, **925**
 exploration de la, **1693**
 hormones de la, **188**
 nodule de la, **923**
 Thyroïdite
 chronique de Hashimoto, **922**
 ligneuse, 922
 subaiguë de De Quervain, **921**
 Thyrotoxicose, **917**
 Thyrotropine alfa, **338**
 Thyroxine, 399, 1693
 L-Thyroxine, 188
 Tiagabine, **338**
 Tianeptine, 51
 Tiapridal, 257
 Tiapride, 257
 Tibéral, 267
 Tic douloureux de la face, 1166
 Ticarcilline, 275, 401
 Ticarpen, 275, 401
 Tick
 bite fever, 812
 typhus, 812
 Ticlid, 339
 Ticlopidine, 43, **339**
 Ticovac, 355
 Tienam, **199**, 400
 Tigacyl, 116
 Tigécycline, 116
 Tigreat, 15
 Tilbroquinol, 339
 Tilcotil, 59
 Tildiem, 206, 207, 379
 Tiliquinol, 339
 Tiliquinol-tilbroquinol, **339**
 Tiludronate, 82
 Timacor, 211
 Timolol, 105, 211, 387
 Timoptol, 105, 211
 Tinidazole, **340**
 Tinset, 56
 Tinzaparine, 184
 Tioconazole, 55, 198
 Tiopronine, **340**
 TIPMP, 666

- Tipranavir, 382
 Tiratricol, 188
 Tirofiban, 38, 43
 Tissucol, 152
 TNF alpha, agents anti-, **13**
 Tobradex, 104
 Tobramycine, **26**, 105, 385, 401
 Toco 500, 370
 Tocogestan, 299, 300
 Tocolion, 370
 Toctino, 311
 Tofranil, **48**, 50, 379
 Tolcapone, **340**
 Tolexine, 116
 Tolnaftate, 54
 Toloxa, 377
 Tomodensitométrie, **1711**, **1755**
 abdominale, 1667
 céphalique et rachidienne, **1714**
 hélicoïdale, 1667
 en ophtalmologie, **1743**
 osseuse, 1710
 en stomatologie, 1751
 thoracique, **1645**
 en uro-néphrologie, **1684**
 Tomographie
 par émission de positons, 1713, **1761**
 – examen du cœur, 1640
 – en neurologie, **1715**
 exploration cérébrale, 1713
 monophotonique, 1713
 optique, **1742**
 Tomoscintigraphie d'effort, 1640
 Topaal, 18
 Topalgic, 40, 383
 Topiques fluides et mous, 342
 Topiramate, **341**, 377
 Topographie
 cornéenne, **1744**
 radiculaire des réflexes et des troubles moteurs, **1155**
 Topophobie, 1238
 Torsades de pointes, 479
 Torsion du testicule, **908**
 Torticollis spasmodique, **1182**
 Torulose, 839
 Totamine C, 11
 Toulouse-Lautrec, maladie de, 1118
 Toxémie gravidique, 1397
Toxic shock syndrome, 762
 Toxicomanie, formes de la, **1247**
 Toxicose du nourrisson, 1458
 Toxidermies
 médicamenteuses, 1054
 rosacéiformes, 1081
 Toxidromes, 1267
 Toxi-infections alimentaires, 583, **1317**
 Toxine botulique, **341**
 intoxication par la, 1317
Toxocara canis, diagnostic immunologique, 1625
 Toxocarose, **819**
 Toxoplasmose
 acquise, **822**
 congénitale, 1441
 diagnostic immunologique, 1624
 en cours de grossesse, **1404**
 oculaire, **1502**
 prévention au cours de la grossesse, 1376
 TPHA, 1558
 Trachéotomie, **342**
 Trachome, **1496**
 Tractocile, 75
 Traitement(s)
 hormonal substitutif, 1360
 locaux en dermatologie, **342**
 Tramadol, 40, 383
 Trandate, **211**, 379
 Trandolapril, 208
 Tranquillisants, 70
 intoxication par les, **1286**
 Trans-AMCHA, 9
 Transaminases, **1660**, 1780
 Transcobalamine II, déficit congénital en, 670
 Transferrine, **1615**
 Transfert embryonnaire, **155**
 Transfusion sanguine, **343**
 Transplantation
 cardiaque, **345**
 hépatique, **345**
 intestinale, **346**
 pulmonaire, **347**
 rénale, **347**
 Transport des malades en détresse, **1327**
 Transposition des gros vaisseaux, 493, **1425**
 Tranxène, **70**, 378, 394
 Trasacor, 211
 Trastuzumab, **348**
 Traumatismes du crâne, syndrome subjectif des, **1211**
 Traumatisme(s)
 de l'abdomen, **1150**
 crânien, 1153, 1176
 dentaires, **1515**
 fermés du thorax, **1152**

- Traumatisme(s) (*suite*)
 du rocher, **1483**
 vertébro-médullaire, 1163
- Travatan, 105
- Trécator, 68
- Trédémine, 258
- Treponema*
carateum, infection à, 801
pallidum, infection à, 800
pertenue, infection à, 809
- Tréponèmes, 1546
- Trétinoïne, 311
- TRH, 303
 test à la, 1690, 1731
- Triade de Fallot, 491
- Triamcinolone, 104, 114
- Triamterène, 387
- Triatec, 208
- Triazolés, 55
- Trichinose, **818**
 diagnostic immunologique, 1625
- Trichloréthylène, intoxication par
 le, 1310
- Trichocéphalose, **819**
- Trichomonase, **822**
- Trichorrhexie
 invaginata, 1083
 noueuse, 1083
- Trichotillomanie, 1083
- Trichuris trichiura*, parasitose à, **819**
- Tricilest, 108
- Tridesonit, 124
- Triella, 108
- Trientine, **349**
- Tri-éthylène-tétramine, 349
- Triflucan, 55, 161, 381
- Triflupéridol, 181
- Triglycérides, 1704, 1780
 à chaîne moyenne, **349**
- Trihexyphénidyle, **349**, 394
- Triiodothyronine, 1693
- L-Triiodothyronine, 188
- Trimébutine, 66
- Triméprimine, 48
- Trimétazidine, 350
- Triméthoprim, 326, 380
- Tri-minulet, 108
- Trinipatch, 350
- Trinitrine, **349**, 350
- Trinordiol, 108
- Triose-phosphate isomérase, défi-
 cit en, 698
- Tripéridol, 181
- Triphosadénine, **351**
- Triplœdie, 1766
- Triptoréline, 178
- Trisenox, 73
- Trisequens, 266
- Trisomie, 1766
 13, 970
 18, 970
 21, 969
 – fœtale, dépistage de la, 1373
- Trivastal, 286
- Trobicine, 26, 320
- Trolovol, 272
- Trométamol, **351**
- Trompe, cancer de la, **1349**
- Tropatépine, **351**
- Tropheryma whipplei*, 1546
 infection par, 580
- Trophicrème, 265
- Trophigil, 265
- Trophoblaste, biopsie de, **1737**
- Tropicamide, 104
- Tropisétron, 317
- Troponine cardiaque, 1641
- Trosyd, 55, 198
- Trou anionique, calcul du, 886
- Trouble(s)
 anxieux, **1236**
 – généralisé, 1236
 bipolaire, **1228**
 cognitifs d'origine vasculaire,
1213
 des conduites alimentaires,
1259
 de conversion, **1242**
 de la dentition, **1513**
 douloureux, **1241**
 du goût, **1534**
 de l'humeur, **1222**
 mentaux induits par les médica-
 ments, **1264**
 obsessionnels compulsifs, **1239**
 psychiques iatrogènes, **1264**
 psychosomatiques, **1241**
 de somatisation, **1241**
 somatoformes, 1241
 de la statique rectale, **614**
 ventilatoire
 – obstructif, 1649
 – restrictif, 1650
- Trousseau, signe de, 927
- Trusopt, 105
- Trypanosoma cruzi*, recherche dans
 le sang, 1622
- Trypanosomiase(s)
 américaine, **835**
 diagnostic immunologique, 1625
 humaine africaine, **834**

TSH

- dosage de la, 1690
- ultra-sensible, 1694

T-Spot, 1562

Tsutsugamushi, 812

Tubage gastrique, 1672

Tuberculose, **513**

- diagnostic immunologique de la, **1562**

- de l'estomac, 569

- ganglionnaire médiastinale, **515**

- de l'immunodéprimé, **516**

- intestinale, **581**

- méningée, **1184**

- miliaire, **514**

- ostéoarticulaire, 1131

- péritonéale, **623**

- pleurale, **515**

- prévention de la, **517**

- pulmonaire, **514**

- traitement de la, **516**

- uro-génitale, **902**

- utéro-annexielle, **1348**

- vaccin, 354

Tubulopathies

- chroniques, **864**

- congénitales, 865

Tularémie, **795**

Tumarkin, crises de, 1478

Tumeur(s)

- d'Abrikosoff, 573, 1532

- bénigne(s)

- à cellules géantes

- – articulaires, 1124

- – des os, 1112

- de l'ovaire, **1350**

- de la peau, **1069**

- du vagin, **1336**

- carcinoïde(s)

- digestives, **587**

- gastriques, **571**

- à cellules

- de Berger, 1358

- du hile, 1358

- stéroïdiennes, 1358

- du cœur, **495**

- cutanées bénignes, 1585

- dermiques, 1070

- dysembryoplasiques cérébrales, 1169

- endocrines

- détection isotopique, 1677

- de l'ovaire, **1351**

- du pancréas, **666**

- entérochromaffines, 587

Tumeur(s) (*suite*)

- épidermiques, 1069

- « féminisantes », 1352

- de la fosse postérieure chez

- l'adulte, **1168**

- l'enfant, **1168**

- de la glande parotide, **1531**

- glomique(s), 1070

- de l'estomac, 573

- de Grawitz, 894

- et hyperplasies bénignes de la muqueuse buccale, **1532**

- hypodermiques, 1070

- hypophysaires, **911**

- intracanalair papillaire et muqueuse du pancréas, **666**

- malignes du vagin, **1336**

- mésenchymateuses du tractus digestif, **572**

- osseuses primitives bénignes, **1111**

- prédisposition génétique, **967**

- de la région hypophysaire, **1170**

- sacro-coccygienne, **1446**

- stromales, 572

- surrénales, **931**

- sus-tentorielles, **1169**

- de l'uretère, **895**

- vasculaires, **502**

- de la vessie, 896

- de la voie excrétrice supérieure, **895**

- de Wilms, 895

Turista, 584

Turner, syndrome de, **971**, 1355

Tussipax, 103, 144

Tutelle, 1221

Tympanométrie, 1747

Tympanosclérose, 1486

Tyndall, phénomène de, 1501

Tyndallisation, 322

Typherix, 355

Typhim VI, 355

Typhlite neutropénique, **597**Typhoïde, **767**

- évacuation scolaire, 744

- vaccin, 355

Typhus

- amaril, 804

- des broussailles, **812**

- endémique, 811

- exanthématique, **810**

- murin, **811**

Tyrosine

- amino-transférase, déficit en, 978

- kinase, inhibiteurs de, **213**

Tyrosinémies héréditaires, 978

Tyrosinose

hépato-rénale, 978

oculo-cutanée, 978

Tysabri, 254

Tyverb, 214

U

Ulcir, 79, 325

Ulcération(s), **1059**

aiguës gastro-duodénales, **565**

buccales, **1522**

génitales, 1059

des membres inférieurs, 1059

tropicales, 1059

Ulcère(s)

aigus gastro-duodénaux, 540

de chiclero, 827

duodénal, **567**

gastrique, **566**

à hypopion, **1498**

de jambe, **1060**

de l'œsophage, 554

Ultiva, 31

Ultra-Levure, 297, 298, 316

Ultrasonographie, 1756

Ultrasons, étude de la minéralisation osseuse, 1711

Ultraviolet(s)

A, photothérapie, 284

B, photothérapie, 284

rayons, **309**

Umatrope, 187

Umuline, 217

Unacim, 274

Un-alfa, 368

Undritz, anomalie de, 1603

Unilarm, 105

Upshaw-Schulman, syndrome de, 731

Urapidil, 57

Urate oxydase, **352**

Urbach-Wiethe, maladie de, 1036

Urbanyl, **70**, 378

Urée

sanguine, **1680**

urinaire, 1783

Uretère, tumeurs de l', **895**

Urétéropyélographie rétrograde, **1683**

Urétéroscopie, **1686**

Urètre, traumatisme de l', **905**

Urétrite, **901**

Urétrocystographie ascendante et mictionnelle, **1682**

Urétrocystoscopie, **1686**

Uricémie, 1780

Uridine monophosphate synthétase, déficit en, 984

Urines, **1782**

colorations anormales des, **848**

examen cyto-bactériologique, **1549**

recherche de virus dans les, 1567

Urobilinurie, 1783

Urodynamique, exploration, **1686**

Urographie intraveineuse, **1682**

Urokinase, **352**

Uropathie obstructive, diagnostic prénatal, 1736

Uroporphyrine

décarboxylase, déficit en, 1052

synthétase, déficit en, 1052

Ursôïyan, 10

Urticaire, **1037**

pigmentaire, 1039

Ustekinumab, **352**

Uta du Pérou, 827

Utrogestan, 299

Uvédose, 368

Uvéites, **1500**

antérieures, **1500**

postérieures, **1502**

Uvéstérol, 384

D, 368

V

Vaccin(s), **353**

BCG SSI, 354

tétanique Pasteur, 353

Vaccinations, **353**

contre-indications, 357

effets indésirables, 358

Vaccine, **795**

Vagin

états pré-cancéreux du, **1336**

tumeurs

– bénignes du, **1336**

– malignes du, **1336**

Vaginisme, 1361

Vaginite

gonococcique, 1332

mycosique, 1332

à *Trichomonas*, 1332

Vaginoses bactériennes, 1332

- Vail, syndrome de, 1166
 Valaciclovir, 68, **359**
 Valium, **70**, 374, 394, 399
 Valproate
 intoxication par le, 1277
 de sodium, **374**, 388, 392
 Valpromide, **359**
 Valsartan, 39
 Valves
 artificielles, **359**
 urétrales, **903**
 Valvulopathie tricuspide, **487**
 Valvuloplasties, **359**
 Vamine N, 11
 Vancocin, 401
 Vancocine, 360, 376
 Vancomycine, **360**, 376, 385, 401, 402
 Vaqta, 355
 Vaquez, maladie de, **713**
 Varicelle, **796**
 vaccin, 354
 Varicelle-zona, diagnostic virologique, 1584
 Varilix, 354
 Variole, **796**
 Varitect, 202
 Varivax, 354
 Varnoline, 107
 Vascularite(s)
 à Anca, **1009**
 hypocomplémentémique, 1010
 nodulaires, 1058
 rein des, **858**
 Vasectomie, 112
 Vaseline, **361**
 Vasodilatateurs périphériques, **361**
 Vastarel, 350
 Vasten, 321
 Vaughan-Williams, classification de, 43
 VDRL, 1558
 Vectarion, 23
 Vectibix, 270
 Vécuronium, 115
Veillonella, 1546
 Velbé, 364
 Velcade, 85
 Venlafaxine, 51
 Venofer, 157
 Ventavis, 197
 Ventilation(s), 1646
 alvéolaire, 1652
 artificielle, 362
 assistée, **361**
 Ventilation(s) (*suite*)
 par masque et ballon d'insufflation, 361
 avec pression positive
 – expiratoire, 362
 – intermittente, 362
 Ventoline, 80
 Ventouse, 1384
 Vépéside, 145
 Ver de Guinée, 832
 Vérapamil, 206
 Veratran, 70
 Vercyte, 286
 Verner-Morrison, syndrome de, 586
 Verrue(s), 1069
 diagnostic virologique, 1584
 plantaire, 1082
 séborrhéique, 1069
 Version par manœuvre externe, 1379
 Vertige(s)
 paroxystique positionnel bénin, **1477**
 vestibulaires, **1476**
 Vesanoïd, 311
 Vésicule porcelaine, **663**
 Vessie
 traumatisme de la, **904**
 tumeurs de la, **896**
 Vfend, 55, 371
 Vialebex, 16
 Viatol, 432
 Vibramycine, **116**, 380
Vibrio, 1545
 cholerae, infection à, 801
 el Tor, infection à, 801
 Vibrions, infection à, **775**
 Vices de réfraction, 1491
 Victan, 70
 Vidange gastrique, 1676
 Vidarabine, **363**
 Vidaza, 77
 Videx, 64, 381
 Vidora, 61
 Vigabatrine, **364**
 Viloxazine, 379
 Vimpat, 229
 Vinblastine, **364**, 386
 Vincalécoblastine, 364
 Vincristine, **364**, 386
 Vintène, 11
 VIP, 586
 Vipère, morsure de, 1323
 Viperfav, 203
 Vipome, 586
 Vira-A, **105**, 363

- Viracept, 65, 382
 ViraféronPeg, 218
 Viramune, 64, 382
 Virazole, 312, 313
 Viread, 382
 Virémies, études des, 1568
 Virgan, 105
 Virilisation, syndrome de, 1351
 Virilisme pilaire, 938
 Virlix, 56
 Virophtha, 105
 Virus
 amaril, infection à, 804
 delta, 1582
 détection des constituants, 1570
 de l'immunodéficience humaine
 – diagnostic biologique, **1578**
 – surveillance biologique, **1578**
 isolement par inoculation, 1569
 recherche directe des, **1568**
 West Nile, encéphalite à, **802**
 Viscosité, sang, 1771
 Viscosupplémentation, **365**
 Vitabact, 104
 Vitamine(s)
 A, **365**
 B₁, **366**
 – intoxication par la, 1277
 B₂, **366**
 B₆, **366**
 B₉, 8
 B₁₂, **367**, 1780
 – carence en, 669, 1529
 – malabsorption, 670
 – sérique, **1616**
 C, **367**
 – carence en, 964
 D, **367**, 384
 D3 BON, 368
 E, **370**
 K, **370**
 PP, **370**
 Vitascorbol, 367
 Vitesse(s)
 de conduction nerveuse, 1719
 de sédimentation, **1615**
 Vitiligo, 1067
 Vitré, ponction du, **1744**
 Vivaglobin, 201
 Vivalan, 379
 Vivelledot, 264
 VLDL, 1703
 Vogalène, 53
 Vogt-Koyanagi-Harada, syndrome
 de, **1020**
 Volet costal, 1152
 Volkman, syndrome de, **1138**
 Voltarène, 58, 397
 Volume
 expiratoire maximal seconde
 (VEMS), 1648
 globulaire, 1772
 – moyen, 1602
 plasmatique, 1772
 sanguin, 1772
 – mesure du, 1613
 Voluven, 25
 Volvulus
 gastrique, 555
 du grêle, **1448**
 – du nourrisson, **1448**
 néonatal, 1447
 Vomissements, **542**
 gravidiques, **1387**
 du nourrisson, **1453**
 Von Economo, encéphalite de, 1182
 Von Gierke, maladie de, 981
 Von Hippel-Lindau, angiomatose
 de, 1215
 Voriconazole, 55, **371**
 Voyageurs en pays tropical, conseils
 aux, **798**
 Vulve, cancer de la, **1336**
 Vulvites, 1333
 Vulvo-vaginites, 1331, 1556
 Vumon, 332

W

 Waaler-Rose, réaction de, 1599
 Waardenburg, syndrome de, 997
 Waldenström, macroglobulinémie,
 724
 Warfarine, 69
 Waterhouse-Friderichsen,
 syndrome de, 791, 1184
 Weber
 épreuve de, 1481
 syndrome de, 1164
 Weber-Christian, maladie de, **1022**
 Wegener, granulomatose de, **1009**
 Wellvone, 76
 Werdnig-Hoffmann, maladie de, 1195
 Werlhof, maladie de, 732
 Wermer, syndrome de, 939
 Wernicke
 aphasie de 1162
 encéphalopathie de, **1212**
 West, syndrome de, 1179

Westphal, maladie de, **1200**
 Whickham, stries de, 1039
 Whipple, maladie de, **580**
 White
 spirit, intoxication par le, 1310
 sponge nævus, 1519
 spot disease, 1068
 Whitmore, infection par le bacille de, 809
 Widal et Félix, sérodiagnostic de, 1560
 Widal-Abrami-Lermoyez, syndrome de, 1468
 Wiedemann-Beckwith, syndrome de, 1432
 Wilfactin, 150
 Willebrand
 facteur, 1609
 fraction VIII, 150
 maladie de, **735**
 protéine, 731, 735
 Wilms, tumeur de, 968
 Wilson, maladie de, 634, **643**
 Wilson et Mikity, syndrome de, 1424
 Wilstart, 150
 Wiskott-Aldrich, syndrome de, 688
 Wolff-Parkinson-White, syndrome de, **477**
 Wolman, maladie de, **992**
 Wright, sérodiagnostic de, 1561
Wuchereria bancrofti
 filariose à, 833
 recherche dans le sang, 1622

X

X fragile, syndrome du, 970
 Xagrid, 30
 Xalatan, 105
 Xamiol, 368
 Xanax, 70, 377
 Xanthélasma, 953, 956, 957
 aponévrotique, 954
 cutané, 956
 sous-périostés, 954
 tendineux, 953
 Xanthome synovial, 1124
 Xatral, 210
 Xeloda, 89
 Xenical, 266
 Xeomin, 341
 Xeroderma pigmentosum, 1066
 Xérostomie, **1529**
 Xigris, 303, 402

Xsel, 450
 Xylocaïne, 44, 237
 Xylocard, 237
 Xyzall, 56

Y

Yaz, 109
Yersinia, 1545
 enterocolitica, infection à, **776**
 pestis, infection à, 809
 pseudotuberculosis, infection à, **776**
 Yersinioses, **796**
 Yessotoxines, intoxication par les, 1317
 Yogourt, **371**
 Yohimbine, intoxication par la, 1277
 Young, syndrome de, 525
 Ypérite(s), 1316
 azotées, 252
 Ysomega, 189

Z

Zalcitabine, 64
 Zamudol, 40
 Zanamivir, 68, **371**
 Zanosar, 261
 Zarontin, 144, 374
 Zavedos, 41
 Zavesca, 249
 Zeclar, 241
 Zeefra, 92
 Zeffix, 382
 Zelitrex, 359
 Zellweger, syndrome de, 995
 Zenapax, 176
 Zenker, diverticule de, 561
 Zentel, **16**, 817, 819
 Zerit, **64**, 382
 Zestril, 208
 Zévalin, 309
 Ziagen, **64**, 381
 Zidovudine, **64**, 382
 Zieve, syndrome de, 1311
 ZIFT, 156
 Zinnat, 93
 Zinsser-Engman-Cole, maladie de, 702, 1519
 Zithromax, 241
 Zocor, 321
 Zofenil, 208
 Zofénopril, 208

-
- | | |
|------------------------------------|------------------------------|
| Zoladex, 178 | Zonegran, 372 |
| Zolédronate, 83 | Zonisamide, 372 |
| Zollinger et Ellison, syndrome de, | Zoophobie, 1238 |
| 585 | Zophren, 317 |
| Zolmitriptan, 15 | Zopiclone, 193, 377 |
| Zoloft, 50, 51 | Zorac, 311 |
| Zolpidem, 193 , 377 | Zovirax, 5 , 105, 382 |
| Zoltum, 209 | Zoxan, 210 |
| Zomacton, 187 | Zygomycoses, 838 |
| Zométa, 83 | Zyloric, 22 |
| Zomig, 15 | Zymafluor, 164, 166 |
| Zomigoro, 15 | Zyprexa, 257, 258, 378 |
| Zona, 796 | Zyrtec, 56 |
| Zondar, 128 | |

Tsunami

Tsunami

Tsunami

Tsunami

plus de 250 000 exemplaires vendus !

La *Petite encyclopédie médicale Hamburger* a accompagné, depuis sa première édition en 1944, plusieurs générations de médecins. Elle met à la disposition du praticien, sous une forme synthétique et facilement accessible, les informations les plus utiles pour sa pratique quotidienne.

Ordonnée en trois parties et constituée de fiches, cette véritable « bible » de pratique médicale expose en premier lieu, par ordre alphabétique, les médicaments et techniques thérapeutiques disponibles en détaillant les présentations ou méthodes, les indications et la posologie, les contre-indications et les effets indésirables, ainsi que les restrictions de prescriptions propres à certaines situations. Cette section est complétée par les principes essentiels de diététique et de nutrition. Dans la seconde partie, les auteurs, tous experts de renom dans leur spécialité, décrivent les éléments du diagnostic, les explorations appropriées, ainsi que le traitement des maladies les plus courantes comme les plus rares. Une dernière partie traite des explorations et examens de laboratoire, classés par disciplines et appareils, chaque fiche précisant les techniques, les indications, ainsi que les modes et pièges éventuels d'interprétation des examens.

Cette 20^e édition, particulièrement exhaustive, prend en compte le renouvellement des méthodes diagnostiques et thérapeutiques qui ont bouleversé la prise en charge de nombreuses maladies au cours de cette dernière décennie.

L'ouvrage intéresse un très large public : médecins généralistes ou spécialistes, professionnels de santé et étudiants des formations aux métiers de la santé.

Michel Leporrier, chef du service d'Hématologie clinique et professeur d'Hématologie au centre hospitalier universitaire de Caen, coordonne l'ouvrage depuis 35 ans. Il est entouré d'une équipe de spécialistes reconnus, avec pour objectif de maintenir l'esprit de concision de cet ouvrage d'usage quotidien initié il y a plus de 60 ans par le professeur Jean Hamburger.

Existe aussi en application



iPhone, iPad et iPod touch

